

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ojemda 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg τοβοραφενίβης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Πορτοκαλί, ωοειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (μήκους 16 mm και πλάτους 9 mm) με χαραγμένο το «100» στη μία πλευρά και το «D101» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ojemda ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 6 μηνών και άνω με παιδιατρικό γλοίωμα χαμηλού βαθμού κακοήθειας (LGG) που φέρει σύντηξη ή αναδιάταξη BRAF ή μετάλλαξη BRAF V600, οι οποίοι παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου μετά από μία ή περισσότερες προηγούμενες συστηματικές θεραπείες (για επιλογή ασθενών βάσει βιοδεικτών, βλ. παράγραφο 4.2).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με τοβοραφενίβη πρέπει να αρχίζει και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Επιλογή ασθενών

Πριν από τη λήψη της τοβοραφενίβης, πρέπει να έχει επιβεβαιωθεί η παρουσία σύντηξης ή αναδιάταξης BRAF ή μετάλλαξης BRAF V600 με τη χρήση ιατροτεχνολογικού προϊόντος διαγνωστικού *in vitro* (IVD) με σήμανση CE για τον αντίστοιχο προβλεπόμενο σκοπό. Εάν δεν διατίθεται IVD με σήμανση CE, η επιβεβαίωση πρέπει να γίνεται με εναλλακτική επικυρωμένη μέθοδο.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση τοβοραφενίβης με βάση την επιφάνεια του σώματος (BSA) είναι 380 mg/m² μία φορά την εβδομάδα. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 600 mg μία φορά την εβδομάδα (βλ. Πίνακα 1).

Το Ojemda μπορεί να χορηγηθεί ως δισκίο άμεσης αποδέσμευσης (βλ. Πίνακα 1) ή ως πόσιμο εναιώρημα (βλ. ΠΧΠ της τοβοραφενίβης 25 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα).

Δεν έχει καθοριστεί συνιστώμενη δόση για ασθενείς με BSA μικρότερη από 0,3 m².

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση τοβοραφενίβης με βάση την επιφάνεια του σώματος

Επιφάνεια του σώματος	Συνιστώμενη δόση (μία φορά την εβδομάδα)
0,30-0,89 m ²	Βλ. ΠΧΠ της τοβοραφενίβης κόνις για πόσιμο εναιώρημα
0,90-1,12 m ²	400 mg
1,13-1,39 m ²	500 mg
≥ 1,40 m ²	600 mg

Διάρκεια θεραπείας

Η θεραπεία με τοβοραφενίβη πρέπει να συνεχίζεται μία φορά την εβδομάδα μέχρι την εξέλιξη της νόσου, την απώλεια κλινικού οφέλους ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Παραλειφθείσες ή καθυστερημένες δόσεις

Εάν μια δόση παραλειφθεί κατά 3 ημέρες ή λιγότερο, η παραλειφθείσα δόση πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατόν, και η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί την κανονικά προγραμματισμένη ημέρα. Εάν μια δόση παραλειφθεί κατά περισσότερο από 3 ημέρες, η παραλειφθείσα δόση πρέπει να παραλειφθεί, και η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί την κανονικά προγραμματισμένη ημέρα. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 4 ημέρες μεταξύ των δόσεων

Έμετος

Εάν εμφανιστεί έμετος αμέσως μετά τη λήψη μιας δόσης, η δόση πρέπει να επαναληφθεί.

Τροποποιήσεις δόσεων

Η διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτεί μείωση δόσης, διακοπή θεραπείας ή οριστική διακοπή.

Οι συνιστώμενες μειώσεις δόσεων για ανεπιθύμητες ενέργειες για τα δισκία τοβοραφενίβης παρέχονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Συνιστώμενες μειώσεις δόσεων για ανεπιθύμητες ενέργειες

Επιφάνεια σώματος	Πρώτη μείωση δόσης	Δεύτερη μείωση δόσης
0,30-1,12 m ²	Χορηγήστε το πόσιμο εναιώρημα μία φορά την εβδομάδα (βλ. ΠΧΠ τοβοραφενίβη κόνις για πόσιμο εναιώρημα)	Χορηγήστε το πόσιμο εναιώρημα μία φορά την εβδομάδα (βλ. ΠΧΠ τοβοραφενίβη κόνις για πόσιμο εναιώρημα)
1,13-1,39 m ²	400 mg μία φορά την εβδομάδα	Χορηγήστε το πόσιμο εναιώρημα μία φορά την εβδομάδα (βλ. ΠΧΠ τοβοραφενίβη κόνις για πόσιμο εναιώρημα)
≥ 1,40 m ²	500 mg μία φορά την εβδομάδα	400 mg μία φορά την εβδομάδα

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσεων για ανεπιθύμητες ενέργειες για την τοβοραφενίβη παρέχονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσεων για ανεπιθύμητες ενέργειες

Βαθμός σοβαρότητας ADR^a	Τροποποίηση δόσης^b
<i>Αιμορραγία και ενδοογκική αιμορραγία</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Μη υποφερτή Βαθμού 2 Βαθμού 3 	Διακόψτε τη χορήγηση <ul style="list-style-type: none"> Εάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0–1, συνεχίστε με μειωμένη δόση. Εάν δεν βελτιωθεί, εξετάστε οριστική διακοπή.
<ul style="list-style-type: none"> Πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε Βαθμού 4 	Διακόψτε τη χορήγηση <ul style="list-style-type: none"> Εάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0–1, συνεχίστε με μειωμένη δόση. Εάν δεν βελτιωθεί, εξετάστε οριστική διακοπή.
<ul style="list-style-type: none"> Επαναληπτικός Βαθμού 4 	Οριστική διακοπή.
<i>Τοξικότητα δέρματος, συμπεριλαμβανομένης φωτοευαισθησίας</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Μη υποφερτή Βαθμού 2 Βαθμού 3 ή 4 	Διακόψτε τη χορήγηση <ul style="list-style-type: none"> Εάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0–1, συνεχίστε με μειωμένη δόση. Εάν δεν βελτιωθεί, εξετάστε οριστική διακοπή.
<i>Ηπατικά συμβλήματα</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Βαθμού 3 AST ή ALT Βαθμού 3 χολερυθρίνη 	Διακόψτε τη χορήγηση. Εάν βελτιωθεί σε Βαθμό ≤ 2 ή αρχική τιμή, συνεχίστε ως εξής: <ul style="list-style-type: none"> Εάν η εργαστηριακή ανωμαλία υποχωρήσει εντός 8 ημερών, συνεχίστε με την ίδια δόση. Εάν η εργαστηριακή ανωμαλία δεν υποχωρήσει εντός 8 ημερών, συνεχίστε με χαμηλότερη δόση.
<ul style="list-style-type: none"> Πρώτη εμφάνιση οποιασδήποτε Βαθμού 4 	Διακόψτε τη χορήγηση <ul style="list-style-type: none"> Εάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0–1, συνεχίστε με μειωμένη δόση. Εάν δεν βελτιωθεί, εξετάστε οριστική διακοπή.
<ul style="list-style-type: none"> Υποτροπιάζουσα Βαθμού 4 	Οριστική διακοπή.
<i>Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Μη υποφερτή Βαθμού 2 Βαθμού 3 	Διακόψτε τη χορήγηση <ul style="list-style-type: none"> Εάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0–1, συνεχίστε με μειωμένη δόση. Εάν δεν βελτιωθεί, εξετάστε οριστική διακοπή.
<ul style="list-style-type: none"> Βαθμού 4 	Διακόψτε τη χορήγηση <ul style="list-style-type: none"> Εάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0–1, συνεχίστε με μειωμένη δόση. Εάν δεν βελτιωθεί, εξετάστε οριστική διακοπή

^a Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (NCI CTCAE) έκδοση 5.0.

^b Βλ. Πίνακα 2 για συνιστώμενες μειώσεις δόσεων

Ειδικοί πληθυσμοί

Εκπτώση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν συνιστάται προσαρμογή δόσης για ασθενείς με ελαφρά μη φυσιολογικές ηπατολογικές εξετάσεις (ορίζονται ως χολερυθρίνη \leq άνω όριο φυσιολογικού [ULN] και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [AST])

> ULN ή χολερυθρίνη > 1x έως 1,5x ULN και οποιαδήποτε AST). Η τοβοραφενίβη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια μη φυσιολογικές ηπατολογικές εξετάσεις (ορίζονται ως χολερυθρίνη > 1,5x έως 3x ULN και οποιαδήποτε AST) ή σοβαρά μη φυσιολογικές ηπατικές εξετάσεις (ορίζονται ως χολερυθρίνη > 3x ULN και οποιαδήποτε AST) (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρά μη φυσιολογικές ηπατολογικές εξετάσεις πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά όταν λαμβάνουν θεραπεία με τοβοραφενίβη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή δόσης για ασθενείς με ελαφριά έως μέτρια (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² υπολογισμένη με εξίσωση Schwartz ή MDRD) νεφρική δυσλειτουργία. Η τοβοραφενίβη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η παιδιατρική κλινική εμπειρία με τοβοραφενίβη είναι περιορισμένη, ιδιαίτερα στην ηλικιακή ομάδα 6 μηνών έως 2 ετών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τοβοραφενίβης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 μηνών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Ojmda προορίζεται για από στόματος χρήση.

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και δεν πρέπει να μασώνται, να κόβονται ή να συνθλίβονται.

Το Ojmda μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2) και πρέπει να λαμβάνεται σε τακτικά προγραμματισμένη ώρα μία φορά την εβδομάδα.

Το Ojmda πρέπει να χορηγείται σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό εποπτεία ενηλίκου.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και η κόνις για πόσιμο εναιώρημα μπορούν να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά (βλ. ΠΧΠ τοβοραφενίβη κόνις για πόσιμο εναιώρημα). Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ή με BSA μικρότερη από 0,9 m², πρέπει να παρέχεται το πόσιμο εναιώρημα (βλ. ΠΧΠ τοβοραφενίβη κόνις για πόσιμο εναιώρημα).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ενδοογκική αιμορραγία

Συμβάματα ενδοογκικής αιμορραγίας (συμπεριλαμβανομένων των όρων αιμορραγία του όγκου και αιμορραγία ενδοκρανιακού όγκου) έχουν αναφερθεί πολύ συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τοβοραφενίβη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς και οι φροντιστές πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο ενδοογκικής αιμορραγίας κατά τη θεραπεία με τοβοραφενίβη. Ο κίνδυνος αιμορραγίας του όγκου μπορεί να αυξηθεί με ταυτόχρονη χρήση αντιπηκτικών και αντισταμοπεταλιακής θεραπείας. Πρέπει να γίνεται τακτική παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας και αξιολόγηση όπως κλινικά ενδείκνυται. Η εμφάνιση αιμορραγικών συμβαμάτων πρέπει να διαχειρίζεται με διακοπή δόσης ή οριστική διακοπή θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Άλλα αιμορραγικά συμβάματα

Αιμορραγικά συμβάματα έχουν αναφερθεί πολύ συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν τοβοραφενίβη. Εάν εμφανιστεί αιμορραγία, οι ασθενείς πρέπει να θεραπεύονται όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς και οι φροντιστές πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο αιμορραγίας

κατά τη θεραπεία με τοβοραφενίβη. Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί με ταυτόχρονη χρήση αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας. Πρέπει να γίνεται τακτική παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας, και αξιολόγηση όπως ενδείκνυται κλινικά. Η εμφάνιση αιμορραγικών συμβάντων πρέπει να διαχειρίζεται με διακοπή δόσης, μείωση δόσης ή οριστική διακοπή θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Επίδραση στην ανάπτυξη

Μειώσεις στην ταχύτητα ανάπτυξης έχουν αναφερθεί πολύ συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τοβοραφενίβη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς και οι φροντιστές πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο επίδρασης στην ανάπτυξη κατά τη θεραπεία με τοβοραφενίβη. Πρέπει να γίνεται παρακολούθηση της αύξησης και ανάπτυξης πριν από την έναρξη, τακτικά κατά τη διάρκεια και μετά τη διακοπή θεραπείας με τοβοραφενίβη.

Συμβάματα σχετιζόμενα με το ήπαρ

Συμβάματα σχετιζόμενα με το ήπαρ, ιδιαίτερα αύξηση της αμινοτρανσφεράσης αλανίνης (ALT), της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) και της χολερυθρίνης, έχουν αναφερθεί πολύ συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τοβοραφενίβη (βλ. παράγραφο 4.8).

Πρέπει να γίνεται παρακολούθηση των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων AST, ALT, χολερυθρίνης, πριν από την έναρξη, 1 μήνα μετά την έναρξη και τακτικά κατά τη θεραπεία με τοβοραφενίβη. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και να συνεχίζεται με την ίδια ή μειωμένη δόση μετά βελτίωση ή να διακόπτεται οριστικά βάσει βαρύτητας (βλ. παράγραφο 4.2).

Τοξικότητα δέρματος, συμπεριλαμβανομένης φωτοευαισθησίας

Εξάνθημα, συμπεριλαμβανομένων συμβαμάτων φωτοευαισθησίας, έχουν αναφερθεί πολύ συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τοβοραφενίβη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για νέες ή επιδεινούμενες δερματικές αντιδράσεις. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η συμβουλή δερματολόγου και η έναρξη υποστηρικτικής φροντίδας όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς και οι φροντιστές πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο εξανθήματος και φωτοευαισθησίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοβοραφενίβη. Συνιστάται η χρήση προφυλακτικών μέτρων έναντι της υπερϊώδους ακτινοβολίας, όπως αντηλιακό (SPF \geq 50), γυαλιά ηλίου και/ή προστατευτικά ρούχα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοβοραφενίβη. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται, να συνεχίζεται με μειωμένη δόση ή να διακόπτεται οριστικά βάσει βαρύτητας της ανεπιθύμητης ενέργειας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/ Αντισύλληψη σε γυναίκες και άνδρες

Πριν από την έναρξη θεραπείας σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να παρέχεται κατάλληλη συμβουλή για αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μη ορμονική αντισύλληψη, όπως μέθοδο φραγμού, κατά τη θεραπεία και για 28 ημέρες μετά την τελευταία δόση τοβοραφενίβης (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6). Οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά και αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη θεραπεία με τοβοραφενίβη για 2 εβδομάδες μετά και την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

Όγκοι σχετιζόμενοι με νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1)

Βάσει μη κλινικών δεδομένων σε μοντέλα NF1 χωρίς αλλοιώσεις BRAF, η τοβοραφενίβη μπορεί να προάγει την ανάπτυξη όγκων σχετιζόμενων με NF1 (βλ. παράγραφο 5.3). Πρέπει να επιβεβαιώνεται η ύπαρξη αλλοίωσης BRAF πριν από την έναρξη θεραπείας με τοβοραφενίβη.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 100 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην τοβοραφενίβη

Η τοβοραφενίβη είναι υπόστρωμα για το ένζυμο CYP2C8

Ισχυροί ή μέτριοι αναστολείς CYP2C8

Ισχυροί ή μέτριοι αναστολείς CYP2C8 προβλέπεται να αυξάνουν την έκθεση στην τοβοραφενίβη βάσει της μηχανιστικής κατανόησης της αποβολής της, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών της τοβοραφενίβης (βλ. παράγραφο 5.2). Πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση τοβοραφενίβης με ισχυρό ή μέτριο αναστολέα CYP2C8 (π.χ. γεμφιβροζίλη).

Ισχυροί ή μέτριοι επαγωγείς CYP2C8

Ισχυροί ή μέτριοι επαγωγείς CYP2C8 προβλέπεται να μειώνουν την έκθεση στην τοβοραφενίβη βάσει της μηχανιστικής κατανόησης της αποβολής της, γεγονός που μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της τοβοραφενίβης (βλ. παράγραφο 5.2). Πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση τοβοραφενίβης με ισχυρό ή μέτριο επαγωγέα CYP2C8 (π.χ. καρβαμαζεπίνη).

Επίδραση της τοβοραφενίβης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Υποστρώματα CYP3A

Η τοβοραφενίβη είναι επαγωγέας του CYP3A. Η συγχορήγηση τοβοραφενίβης αναμένεται να μειώσει την έκθεση ορισμένων υποστρωμάτων CYP3A, που μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα αυτών των υποστρωμάτων (βλ. παράγραφο 5.2). Πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση τοβοραφενίβης με ορισμένα υπόστρωμα CYP3A (π.χ. τακρόλιμους) όπου ελάχιστες αλλαγές συγκέντρωσης μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές θεραπευτικές αποτυχίες. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, παρακολουθείτε τους ασθενείς για απώλεια αποτελεσματικότητας εκτός εάν συνιστάται διαφορετικά στην ΠΧΠ για υποστρώματα CYP3A.

Η συγχορήγηση τοβοραφενίβης με ορμονικά αντισυλληπτικά (υποστρώματα CYP3A) μπορεί να τα καταστήσει αναποτελεσματικά (βλ. παραγράφους 4.4, 4.6 και 5.2). Πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση ορμονικών αντισυλληπτικών με τοβοραφενίβη. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, θα πρέπει να χρησιμοποιείται πρόσθετη αποτελεσματική μη ορμονική μέθοδος αντισύλληψης κατά τη συγχορήγηση και για 28 ημέρες μετά τη διακοπή της τοβοραφενίβης.

Υποστρώματα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 και CYP2C9

Δεδομένα *in vitro* έδειξαν ότι η τοβοραφενίβη μπορεί να έχει δυνατότητα επαγωγής των CYP1A2 και CYP2B6 και αναστολής των CYP2C8, CYP2C9. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη. Όταν η τοβοραφενίβη συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα, συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση.

Υποστρώματα μεταφορέων

Δεδομένα *in vitro* έδειξαν ότι η τοβοραφενίβη μπορεί να έχει δυνατότητα αναστολής των BCRP, OATP1B1, OATP1B3 και MATE1. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη. Όταν η τοβοραφενίβη συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν υπόστρωμα αυτών των μεταφορέων, συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/ αντισύλληψη σε γυναίκες και άνδρες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να κάνουν εξέταση κύησης πριν από την έναρξη θεραπείας με τοβοραφενίβη.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη θεραπεία και για 28 ημέρες μετά τη διακοπή της τοβοραφενίβης. Η τοβοραφενίβη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών και πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική μη ορμονική αντισύλληψη, όπως μέθοδο φραγμού (βλ. παράγραφο 4.5). Οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά και αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη θεραπεία με τοβοραφενίβης για 2 εβδομάδες μετά και την τελευταία δόση.

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τοβοραφενίβης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η τοβοραφενίβη δεν πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες εκτός εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο. Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Εάν μια ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει τοβοραφενίβη, η ασθενής πρέπει να ενημερώνεται για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τοβοραφενίβη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για το θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί, επομένως ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη θεραπεία με τοβοραφενίβη για 2 εβδομάδες μετά και την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις επιδράσεις της τοβοραφενίβης στη γονιμότητα στους ανθρώπους. Με βάση ευρήματα σε ζώα, η τοβοραφενίβη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα σε άνδρες και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και μπορεί να μην είναι αναστρέψιμη (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τοβοραφενίβη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της τοβοραφενίβης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν εξετάζεται η ικανότητα του ασθενούς να εκτελεί εργασίες που απαιτούν κρίση, κινητικές ή γνωστικές δεξιότητες. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τη δυνατότητα της τοβοραφενίβης να προκαλέσει κόπωση, η οποία μπορεί να επηρεάσει αυτές τις δραστηριότητες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Το προφίλ ασφαλείας της τοβοραφενίβης βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 137 ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό παιδιατρικό LGG που φέρει αλλοίωση BRAF σε μία κλινική μελέτη (FIREFLY-1, Βραχίονας 1 και 2). Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 22,5 μήνες (εύρος 0,7 έως 32,1 μήνες). Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού ασφαλείας περιλάμβαναν ασθενείς με μέση ηλικία 9 ετών (εύρος 1 έως 24 ετών). 3 (2%) ασθενείς ήταν 6 μηνών έως < 2 ετών, 93 (68%) ασθενείς ήταν 2 ετών έως < 12 ετών, και 41 (30%) ασθενείς ήταν > 12 ετών.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με βάση τον ατομικό προτιμώμενο όρο MedDRA ήταν αλλαγές στο χρώμα των τριχών (77,4%), αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση αίματος (62,0%), κόπωση (60,6%), αναιμία (60,6%), έμετος (56,2%), υποφωσφαταιμία (52,6%), κεφαλαλγία (52,6%), κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (5,4%), πυρετός (46,7%), καθυστέρηση ανάπτυξης (43,1%), ξηρό δέρμα (40,9%), αυξημένη ασπартική αμινοτρανσφεράση (38,0%), αυξημένη γαλακτική δεϋδρογενάση

αίματος (38,0%), ναυτία (37,2%), δυσκοιλιότητα (36,5%), λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (35,8%), δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή (34,3%), ρινορραγία (32,1%), μειωμένη όρεξη (29,9%) και παρωνυχία (29,9%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν καθυστέρηση ανάπτυξης (6,6%), έμετος (6,6%), και αιμορραγία του όγκου (5,1%).

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε μείωση δόσης της τοβοραφενίβης σε > 5% ασθενών ήταν το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (5,1%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή δόσης της τοβοραφενίβης σε > 5% ασθενών ήταν ο πυρετός (13,9%), το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (10,2%), ο έμετος (10,2%), η κόπωση (5,8%), η ναυτία (5,1%), η κεφαλαλγία (5,1%) και η αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (5,1%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της τοβοραφενίβης σε περισσότερους από έναν ασθενή ήταν καθυστέρηση ανάπτυξης (2,9%) και αιμορραγία του όγκου (2,9%).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με τοβοραφενίβη στη FIREFLY-1 (n=137) παρατίθενται στον Πίνακα 4. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κάτω από την κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA και την ακόλουθη σύμβαση συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$) και συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται με φθίνουσα σοβαρότητα.

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς LGG στη FIREFLY-1 (n=137)

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	Λοίμωξη ανώτερης αναπνευστικής οδού, παρωνυχία, ιογενής λοίμωξη
Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Αναιμία ^a
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη, υποκαλιαιμία, υποαλβουμιναιμία, υπονατρία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
Διαταραχές του οφθαλμού	
Συχνές	Βλεφαρίτιδα, ξηρός οφθαλμός
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Αιμορραγία ^b , ενδοογκική αιμορραγία ^c , έξαψη
Γαστρεντερικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος ^d , στοματίτιδα ^e , διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	Εξάνθημα ^g , αλλαγές στο χρώμα των τριχών, ξηρό δέρμα ^h , δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή ⁱ , κνησμός, δέρμα αποχρωματισμένο ^j , αλωπεκία, αντίδραση φωτοευαισθησίας
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	Καθυστέρηση ανάπτυξης ^k , άλγος σε άκρο, μυαλγία, αρθραλγία
Γενικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Κόπωση, πυρεξία, οίδημα ^l
Διερευνήσεις	

Πολύ συχνές	Μειωμένος φωσφόρος αίματος ^m , αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση αίματος, αυξημένη γαλακτική δεϋδρογενάση αίματος, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, σωματικό βάρος μειωμένο, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων.
Συχνές	Ηωσινοφιλία
<p>^a Περιλαμβάνει τον όρο μείωση αιμοσφαιρίνης</p> <p>^b Περιλαμβάνει τους όρους ρινορραγία, μώλωπα, αιμορραγία ούλων, αιμάτωμα, πορφύρα, γαστρορραγία, αιματέμεση, αιματοχесία, γαστρορραγία κατώτερου πεπτικού, αιμορραγία, πορφύρα, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, κολπική αιμορραγία</p> <p>^c Περιλαμβάνει τους όρους αιμορραγία του όγκου, αιμορραγία ενδοκρανιακού όγκου</p> <p>^d Περιλαμβάνει τον όρο άλγος άνω κοιλίας</p> <p>^e Περιλαμβάνει τους όρους αφθώδες έλκος, εξέλκωση στόματος, χειλίτιδα, γωνιακή χειλίτιδα, εξέλκωση των χειλέων</p> <p>^f Περιλαμβάνει τον όρο εντεροκολίτιδα</p> <p>^g Περιλαμβάνει τους όρους κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, ερυθματώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, πυώδες εξάνθημα, δερματίτιδα, φαρμακευτικό εξάνθημα, αποφολίδωση δέρματος, φυσαλιδώδες δερματίτιδα, θυλακιώδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα, ερύθημα πολλαπλόμορφο, φυσαλιδώδες εξάνθημα</p> <p>^h Περιλαμβάνει τους όρους σκασμένα χείλη, ξηρά χείλη, ξηρό δέρμα</p> <p>ⁱ Περιλαμβάνει τον όρο ακμή</p> <p>^j Περιλαμβάνει τους όρους δερματική απομελάγχρωση, υπέρχρωση του δέρματος, υπόχρωση του δέρματος, μελανοκυτταρικός σπίλος</p> <p>^k Περιλαμβάνει τον όρο έλλειμα ανάπτυξης</p> <p>^l Περιλαμβάνει τους όρους οίδημα προσώπου, διόγκωση προσώπου, οίδημα περικογχικό, οίδημα του οφθαλμού, περιφερικό οίδημα, περιφερική διόγκωση, οίδημα στα χείλη, οίδημα αιδοίου</p> <p>^m Περιλαμβάνει τον όρο υποφωσφαταμία</p>	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ενδοογκική αιμορραγία (ΙΤΗ)

Στη FIREFLY-1, ενδοογκική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένων των όρων αιμορραγία του όγκου και αιμορραγία ενδοκρανιακού όγκου) παρατηρήθηκε σε 13,9% των ασθενών, 3,6% των ασθενών ανέφεραν συμβάντα Βαθμού ≥ 3 , 0,7% των ασθενών ανέφεραν συμβάν Βαθμού 5. Η τοβοραφενίβη διακόπηκε οριστικά λόγω συμβάντων ΙΤΗ σε 2,9% των ασθενών. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης του συμβάματος από την έναρξη θεραπείας με τοβοραφενίβη ήταν 239,2 ημέρες (διάμεσος: 206 ημέρες; εύρος: 23–671 ημέρες) και η μέση διάρκεια της αρχικής εμφάνισης ΙΤΗ ήταν 30,8 ημέρες (διάμεσος: 19,5 ημέρες, εύρος: 1 ημέρα έως 88 ημέρες).

Άλλα αιμορραγικά συμβάντα

Στη FIREFLY-1, άλλα αιμορραγικά συμβάματα παρατηρήθηκαν σε 40,1% των παιδιατρικών ασθενών, με συμβάματα Βαθμού ≥ 3 στο 2,2%. Το πιο συχνό αιμορραγικό σύμβαμα (ρινορραγία) αναφέρθηκε σε 32,1% ασθενών και η πλειοψηφία ήταν Βαθμού 1. 1 ασθενής εμφάνισε σύμβαμα ρινορραγίας Βαθμού 3. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης του συμβάματος από την έναρξη θεραπείας με τοβοραφενίβη ήταν 124,5 ημέρες (διάμεσος: 77 ημέρες, εύρος: 4 ημέρες–617 ημέρες), και η μέση διάρκεια της αρχικής εμφάνισης αιμορραγίας ήταν 78,1 ημέρες (διάμεσος: 9 ημέρες, εύρος: 1 ημέρα–428 ημέρες).

Καθυστέρηση ανάπτυξης

Οι ασθενείς που έλαβαν τοβοραφενίβη για έως 24 μήνες έδειξαν μειώσεις από τις αρχικές τιμές σε Z-scores ύψους, σε σύγκριση με αντιστοιχισμένα σε ηλικία και φύλο φυσιολογικά δεδομένα, παρόλο που παιδιά με παιδιατρικό LGG μπορεί να αναμένεται να έχουν αλλοιωμένους ρυθμούς ανάπτυξης σε σύγκριση με παιδιά χωρίς καρκίνο. Στη FIREFLY-1, αναφέρθηκε καθυστέρηση ανάπτυξης σε 44,5% των ασθενών 18 ετών ή νεότερων. Η καθυστέρηση ανάπτυξης οδήγησε σε διακοπή δόσης σε 5,1% των ασθενών και μείωση της δόσης σε 2,2% των ασθενών. Σε ασθενείς που βίωσαν καθυστέρηση ανάπτυξης και έκαναν ακτινογραφίες χειρών για εκτίμηση ηλικίας οστών, δεν υπήρχε ένδειξη πρόωρου κλεισίματος των επιφυσιικών πλακών ή προόδο της οστικής ηλικίας. Η καθυστέρηση ανάπτυξης οδήγησε σε οριστική διακοπή στο 2,9% των ασθενών. Οι ασθενείς που παρακολούθηθηκαν μετά από διακοπή θεραπείας με τοβοραφενίβη παρουσίασαν ανάκαμψη ταχύτητας ανάπτυξης και αύξηση των Z-scores.

Συμβάματα σχετιζόμενα με το ήπαρ

Στη FIREFLY-1, αναφέρθηκε αύξηση της ALT σε 24,8% των ασθενών που έλαβαν τοβοραφενίβη. Αύξηση της AST εμφανίστηκε σε 38% των ασθενών. Αυξήσεις Βαθμού ≥ 3 σε ALT και AST παρατηρήθηκαν σε 5,8% και 2,9% των ασθενών, αντίστοιχα. Επιπλέον, αναφέρθηκε αύξηση χολερυθρίνης σε 14,6% των ασθενών. Ο μέσος χρόνος έναρξης αύξησης της ALT ήταν 215,3 ημέρες (εύρος: 16–72 ημέρες), της AST 123,4 ημέρες (εύρος: 1–2813 ημέρες), και της χολερυθρίνης 79,6 ημέρες (εύρος: 1–3645 ημέρες). Αύξηση ALT που οδήγησε σε διακοπή δόσης εμφανίστηκε σε 5,1% των ασθενών με μείωση της δόσης στο 1,5% των ασθενών, και αύξηση της AST που οδήγησε σε διακοπή δόσης εμφανίστηκε σε 2,9% των ασθενών με μείωση δόσης στο 0,7% των ασθενών. Αύξηση της χολερυθρίνης που οδήγησε σε διακοπή δόσης εμφανίστηκε σε 0,7% των ασθενών, χωρίς να απαιτείται μείωση της δόσης σε κάποιον από τους ασθενείς.

Αύξηση κρεατινικής φωσφοκινάσης αίματος

Στη FIREFLY-1, 62% των ασθενών ανέφεραν συμβάματα αύξησης της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) αίματος. 12,4% των ασθενών ανέφεραν συμβάματα Βαθμού ≥ 3 . Όλα τα συμβάματα ήταν μη σοβαρά. Από αυτούς που ανέφεραν αύξηση της CPK, η πλειοψηφία (61,2%) ανέφερε αύξηση εντός των πρώτων 4 εβδομάδων έναρξης θεραπείας με τοβοραφενίβη. Ορισμένοι ασθενείς είχαν πολλαπλά επεισόδια. Αύξηση της CPK οδήγησε σε διακοπή δόσης σε 3,6% των ασθενών. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης συμβάματος από την έναρξη θεραπείας με τοβοραφενίβη ήταν 98,5 ημέρες (διάμεσος: 29 ημέρες, εύρος: 4 ημέρες έως 701 ημέρες). Η μέση διάρκεια της αρχικής εμφάνισης του συμβάματος ήταν 238,4 ημέρες (διάμεσος: 122 ημέρες; εύρος: 8 ημέρες–926 ημέρες).

Αναιμία

Στη FIREFLY-1, αναφέρθηκε αναιμία σε 61,3% των ασθενών. 13,1% των ασθενών ανέφεραν συμβάματα αναιμίας Βαθμού ≥ 3 . Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών (54,8%) ανέφερε σύμβαμα αναιμίας εντός 60 ημερών από την έναρξη θεραπείας με τοβοραφενίβη. Ένας ασθενής βίωσε σοβαρό σύμβαμα. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω αναιμίας. 2,2% των ασθενών ανέφεραν αναιμία που απαιτούσε διακοπή ή τροποποίηση της δόσης. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης συμβάματος από την έναρξη θεραπείας με τοβοραφενίβη ήταν 107,4 ημέρες (διάμεσος: 57 ημέρες, εύρος: 8 ημέρες–737 ημέρες). Η μέση διάρκεια της αρχικής εμφάνισης της αναιμίας ήταν 207,1 ημέρες (διάμεσος 89,5 ημέρες, εύρος: 1 ημέρα–826 ημέρες).

Τοξικότητα δέρματος, συμπεριλαμβανομένης φωτοευαισθησίας

Στη FIREFLY-1, εμφανίστηκε εξάνθημα σε 83,2% των ασθενών. Τα περισσότερα συμβάματα ήταν ήπια, με συμβάματα Βαθμού ≥ 3 σε 12,4% των ασθενών. Το εξάνθημα οδήγησε σε διακοπή της δόσης σε 16,1% των ασθενών και σε μείωση της δόσης σε 8,8% των ασθενών, και 1 (0,7%) ασθενής διέκοψε τη θεραπεία λόγω κνησμώδους εξανθήματος. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης εξανθήματος από την έναρξη θεραπείας με τοβοραφενίβη ήταν 87,6 ημέρες (διάμεσος: 14,5 ημέρες, εύρος: 1 ημέρα–617 ημέρες), και η μέση διάρκεια της αρχικής εμφάνισης εξανθήματος ήταν 103 ημέρες (διάμεσος: 43 ημέρες, εύρος: 1 ημέρα–777 ημέρες). Φωτοευαισθησία εμφανίστηκε σε 14,6% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένου ενός συμβάματος Βαθμού 3 σε έναν ασθενή (0,7%) και οδήγησε σε διακοπή της δόσης σε έναν ασθενή (0,7%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες **μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#)**.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για υπερδοσολογία με τοβοραφενίβη. Εάν εμφανιστεί υπερδοσολογία, η τοβοραφενίβη πρέπει να διακοπτεται και ο ασθενής πρέπει να περιθάλπεται υποστηρικτικά με κατάλληλη παρακολούθηση όπως απαιτείται. Εφόσον η τοβοραφενίβη δεσμεύεται σε υψηλό βαθμό στις πρωτεΐνες πλάσματος, η αιμοδιάλυση είναι πιθανώς αναποτελεσματική στη θεραπεία υπερδοσολογίας με τοβοραφενίβη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικός παράγοντας, αναστολέας πρωτεϊνικών κινασών, αναστολέας της B-Raf κινάσης σερίνης-θρενίνης (RAF), κωδικός ATC: L01EC04

Μηχανισμός δράσης

Η τοβοραφενίβη είναι μία διεισδυτική στο κεντρικό νευρικό σύστημα (CNS), επιλεκτική μικρομοριακή αναστολέας της RAF κινάσης Τύπου II, των κινάσων της μεταλλαγμένης BRAF V600E και των άγριου τύπου BRAF και άγριου τύπου CRAF, συμπεριλαμβανομένων μονομερών και διμερών RAF και σύντηξης BRAF, που καταστέλλει την ενεργοποίηση της ενεργοποιούμενης από μιτογόνο πρωτεϊνικής κινάσης (MAPK) (βλ. παράγραφο 5.3).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Στη συνιστώμενη από στόματος δόση τοβοραφενίβης 380 mg/m² μία φορά την εβδομάδα (όχι πάνω από 600 mg), δεν παρατηρήθηκε μέση αύξηση στο διάστημα QT > 20 χιλιοστά του δευτερολέπτου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της τοβοραφενίβης αξιολογήθηκε σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω σε πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, κλινική μελέτη μονού σκέλους (FIREFLY-1 [Σκέλος 1]). Οι επιλέξιμοι ασθενείς (n=76), από 6 μήνες έως 25 ετών, απαιτούνταν να έχουν υποτροπιάζον ή ανθεκτικό παιδιατρικό γλοίωμα χαμηλού βαθμού κακοήθειας (LGG) που φέρει ενεργοποιητική αλλοίωση BRAF με βάση εξέταση σε τοπικό εργαστήριο. Οι ασθενείς απαιτούνταν επίσης να έχουν τουλάχιστον μία μετρήσιμη αλλοίωση όπως ορίζεται από τα κριτήρια RANO 2010. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον μία γραμμή προηγούμενης συστηματικής θεραπείας και είχαν τεκμηριωμένη απόδειξη ραδιογραφικής προόδου. Οι ασθενείς με όγκους που έφεραν επιπλέον ενεργοποιητικές μοριακές αλλοιώσεις (π.χ. μεταλλάξεις IDH1/2, μεταλλάξεις FGFR) ή ασθενείς με γνωστή ή ύποπτη διάγνωση νευροϊνωμάτωσης τύπου 1 (NF1) αποκλείστηκαν.

Οι ασθενείς έλαβαν από στόματος τοβοραφενίβη, περίπου 420 mg/m², μία φορά την εβδομάδα (εύρος: 290 έως 476 mg/m², 0,76–1,25 φορές τη συνιστώμενη δόση) σύμφωνα με την επιφάνεια σώματος, με μέγιστη δόση 600 mg, μέχρι την εξέλιξη της νόσου, την απώλεια κλινικού οφέλους ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Οι αξιολογήσεις του όγκου εκτελούνταν κάθε 12 εβδομάδες.

Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) ασθενών, αξιολογημένο από ανεξάρτητη επανεξέταση βάσει RANO-HGG (Αξιολόγηση Ανταπόκρισης στη Νευρο-Ογκολογία για το Γλοίωμα Υψηλού Βαθμού), το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, και κριτήρια RAPNO-LGG (Αξιολόγηση Ανταπόκρισης στην Παιδιατρική Νευρο-Ογκολογία για το Γλοίωμα Χαμηλού Βαθμού). Πρόσθετα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η διάρκεια ανταπόκρισης, ο χρόνος ανταπόκρισης, το ORR και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) από ανεξάρτητη επανεξέταση βάσει κριτηρίων RANO-LGG (2011).

Η διάμεσος ηλικία ήταν 8,5 έτη (εύρος: 2 έως 21 έτη). 14 ασθενείς ήταν κάτω από 6 ετών, 42 μεταξύ 6 και 12 ετών, 15 μεταξύ 12 και 16 ετών και 6 ασθενείς μεγαλύτεροι από 16 και κάτω από 25 ετών. 53% ήταν άρρενες, 61% ήταν Λευκοί,] και 93% είχαν κατάσταση απόδοσης Karnofsky/ Lansky 80 έως 100. Οι ασθενείς έλαβαν κατά διάμεσο 3 προηγούμενα συστηματικά σχήματα (εύρος: 1 έως 9), συμπεριλαμβανομένων 22%, 26%, 21%, και 30% που έλαβαν 1, 2, 3, και > 3 προηγούμενα συστηματικά σχήματα, αντίστοιχα. Οι πιο συχνές προηγούμενες συστηματικές θεραπείες ήταν σχήματα χημειοθεραπείας (καρβοπλατίνη και βινκριστίνη). 46 ασθενείς (60%) έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα οδού MAP kinase. Οι πιο συχνές τοποθεσίες όγκου ήταν η οπτική οδός (51%), εν τω βάθει μέσες δομές (12%), εγκεφαλικό στέλεχος (8%), παρεγκεφαλίδα (7%), και εγκεφαλικό ημισφαίριο (5%). 63 ασθενείς (83%) είχαν σύντηξη ή αναδιάταξη BRAF και 13 ασθενείς (17%) είχαν μετάλλαξη V600.

Η διάμεσος διάρκεια θεραπείας ήταν 23,7 μήνες (εύρος: 0,7 έως 32,1 μήνες).

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο, οι ασθενείς μπορούσαν επίσης να εισέλθουν σε προαιρετική διακοπή φαρμάκου μετά την ολοκλήρωση 26 κύκλων θεραπείας/ 24 μηνών θεραπείας και κατά τη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή: 43% (33/76) ασθενείς ήταν σε διακοπή φαρμάκου, 14% (11/76) ασθενείς παρέμειναν σε θεραπεία. Από τους ασθενείς που εισήλθαν σε διακοπή φαρμάκου, 3 ασθενείς (9,1%) ξαναέλαβαν τοβοραφενίβη μετά από κλινική ή ραδιογραφική απόδειξη εξέλιξης της νόσου.

Βάσει κριτηρίων RANO-HGG από ανεξάρτητη επανεξέταση σε 69 αξιολογήσιμους ασθενείς, το ORR ήταν 71,0% (58,8, 81,3; 95% CI), με 23,2% των ασθενών να σημειώνουν πλήρη ανταπόκριση, 47,8% μερική ανταπόκριση και 21,7% να βρίσκονται σε σταθερή νόσο. Η διάμεσος διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 19,7 μήνες (95% CI: 13,7, NE [μη εκτιμήσιμο]).

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας βάσει RAPNO-LGG παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας βάσει ανεξάρτητης επανεξέτασης στη FIREFLY-1 (Βραχίονας 1)

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	RAPNO-LGG N=76*
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης	
ORR (CR+PR+MR) 95% CI ^a	52,6% (40,8, 64,2)
Καλύτερη συνολική ανταπόκριση	
Πλήρης ανταπόκριση (CR), n (%)	0 (0)
Μερική ανταπόκριση (PR), n (%)	29 (38,2%)
Μικρή ανταπόκριση (MR), n (%)	11 (14,5%)
Σταθερή νόσος (SD), n (%)	22 (28,9%)
Εξέλιξη νόσου (PD), n (%)	13 (17,1%)
Διάρκεια ανταπόκρισης (DoR)	
N=40	
Διάμεσος (95% CI) ^b , μήνες	18,0 (12,0, 22,8)
Ποσοστό DoR σε ≥ 12 μήνες (95% CI) ^b	65,0% (48,2%, 77,6%)
Ποσοστό DoR σε ≥ 24 μήνες (95% CI) ^b	25,6% (11,4%, 42,6%)

Συντομογραφίες: RAPNO-LGG = Αξιολόγηση Ανταπόκρισης στην Παιδιατρική Νευρο-Ογκολογία για το Γλοίωμα Χαμηλού Βαθμού, CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

* Τουλάχιστον μία μετρήσιμη βλάβη από τα σχετικά κριτήρια απεικόνισης στη βασική γραμμή βάσει RAPNO-LGG

^a Βάσει ακριβούς διαστήματος εμπιστοσύνης Clopper-Pearson.

^b Βάσει εκτίμησης Kaplan-Meier.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής αποτελεσμάτων της μελέτης FIREFLY-2 μέχρι τον Ιούλιο του 2030 με το Ojemda σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία παιδιατρικού γλοιομάτος χαμηλού βαθμού κακοήθειας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες παιδιατρικής χρήσης).

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της τοβοραφενίβης παρουσιάζονται ως μέσος όρος (CV%) εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά. Βάσει μοντελοποίησης popPK, η μέγιστη συγκέντρωση σταθερής κατάστασης (C_{max}) είναι 6,9 $\mu\text{g/ml}$ (23%) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) είναι 508 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (31%). Ο χρόνος επίτευξης σταθερής κατάστασης της τοβοραφενίβης είναι 12 ημέρες (33%). Η έκθεση στην τοβοραφενίβη αυξάνεται αναλογικά με τη δόση. Δεν εμφανίζεται κλινικά σημαντική συσσώρευση τοβοραφενίβης.

Απορρόφηση

Βάσει κλινικής μελέτης σε υγιείς εθελοντές, ο διάμεσος (ελάχιστος, μέγιστος) χρόνος επίτευξης μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος (T_{max}) της τοβοραφενίβης είναι 3 ώρες (1,5, 4 ώρες), μετά από ενιαία δόση σε δισκία ή πόσιμο εναιώρημα.

Επίδραση της τροφής

Βάσει κλινικής μελέτης σε υγιείς εθελοντές, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις C_{max} και AUC της τοβοραφενίβης μετά από χορήγηση δισκίων με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (περίπου 859 συνολικές θερμίδες, 54% λιπαρά) συγκριτικά με νηστεία, αλλά ο T_{max} αυξήθηκε στις 6,5 ώρες.

Κατανομή

Βάσει μοντελοποίησης popPK, ο φαινόμενος όγκος κατανομής της τοβοραφενίβης είναι 60 L/m^2 (23%). Η τοβοραφενίβη είναι κατά 97,5% δεσμευμένη στις πρωτεΐνες πλάσματος *in vitro*. Η τοβοραφενίβη είναι δεσμευμένη σε υψηλό βαθμό στην αλβουμίνη ($\approx 95\%$) και σε μέτριο βαθμό στην α -1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη (AAG) ($\approx 42\%$).

Βιομετασχηματισμός

Η τοβοραφενίβη μεταβολίζεται πρωτίστως από αλδεϋδική οξειδάση και CYP2C8 *in vitro*. Τα CYP3A, CYP2C9 και CYP2C19 μεταβολίζουν την τοβοραφενίβη σε μικρό βαθμό.

Μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων

In vitro μελέτες

Ένζυμα CYP450: Η τοβοραφενίβη αναστέλλει τα CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A, αλλά δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2B6 και CYP2D6 δυννητικά σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Η τοβοραφενίβη επάγει τα CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 και CYP2C19 δυννητικά σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Συστήματα μεταφορέων: Η τοβοραφενίβη δεν είναι υπόστρωμα της πρωτεΐνης ανθεκτικότητας στον καρκίνο του μαστού (BCRP), της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), των OATP1B1 και OATP1B3. Η

τοβοραφενίβη δεν έχει αξιολογηθεί ως υπόστρωμα των OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K και OCT2. Η τοβοραφενίβη αναστέλλει τις BCRP, OATP1B1, OATP1B3 και MATE1 δυνητικά σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Αποβολή

Βάσει μοντελοποίησης popPK, ο τελικός χρόνος ημιζωής της τοβοραφενίβης είναι περίπου 56 ώρες (33%) και η φαινόμενη κάθαρση είναι 0,7 L/h/m² (31%). Βάσει κλινικής μελέτης σε υγιείς εθελοντές, μετά από μία απλή από στόματος δόση ραδιοσημασμένης τοβοραφενίβης, το 66,1% της συνολικής ραδιοσημασμένης δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα (8,6% αμετάβλητο) και το 28,7% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα (0,2% αμετάβλητο).

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Βάσει μοντελοποίησης popPK, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της τοβοραφενίβης με βάση την ηλικία (εύρος: 1 έως 94 ετών). Η C_{max} και η AUC σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 11 μηνών έως 17 ετών ήταν εντός του εύρους τιμών που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες δεδομένης της ίδιας δόσης ανά επιφάνεια σώματος.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Βάσει μοντελοποίησης popPK, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές για την τοβοραφενίβη σε ασθενείς με ελαφριά έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² υπολογισμένη με εξίσωση Schwartz ή MDRD). Η τοβοραφενίβη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) νεφρική δυσλειτουργία.

Ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Βάσει μοντελοποίησης popPK δεδομένων PK από κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές για την τοβοραφενίβη σε ασθενείς με ελαφρώς μη φυσιολογικές ηπατολογικές εξετάσεις (ορίζονται ως χολερυθρίνη \leq ULN και AST > ULN ή χολερυθρίνη > 1 έως 1,5x ULN και οποιαδήποτε AST). Η τοβοραφενίβη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια μη φυσιολογικές ηπατολογικές εξετάσεις (ορίζονται ως χολερυθρίνη > 1,5x έως 3x ULN και οποιαδήποτε AST) ή σοβαρά μη φυσιολογικές ηπατολογικές εξετάσεις (ορίζονται ως ολική χολερυθρίνη > 3 x ULN και οποιαδήποτε AST) (βλ. παράγραφο 4.2).

Φυλή

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της τοβοραφενίβης με βάση τη φυλή (Λευκοί, Μαύροι, Ασιάτες).

Φύλο

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του με βάση το φύλο.

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Η έκθεση στην τοβοραφενίβη συσχετίζεται με μείωση των Z-scores ύψους για την ηλικία σε παιδιατρικούς ασθενείς. Ο κίνδυνος μειωμένου ύψους για την ηλικία παραμένει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοβοραφενίβη. Υψηλότερη έκθεση στην τοβοραφενίβη συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών όπως εξάνθημα δέρματος και αυξημένα ηπατικά ένζυμα (AST και ALT) (βλ. παράγραφο 4.8). Η σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης για το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης

βάσει RAPNO-LGG δεν ήταν κλινικά σημαντική στο εύρος δόσεων 290 έως 476 mg/m² (0,76–1,25 φορές τη συνιστώμενη δόση).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

In vitro, η τοβοραφενίβη αύξησε τη φωσφορυλίωση της εξωκυτταρικής ρυθμιζόμενης από εξωκυττάριο σήμα κινάσης (ERK) σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις σε κύτταρα με απώλεια λειτουργίας νευροϊνωμάτωσης Τύπου 1 (NF1-LOF), υποδηλώνοντας την ενεργοποίηση, και όχι την αναστολή, του μονοπατιού των MAP κινασών. Σε γενετικά τροποποιημένο μοντέλο ποντικού NF1 πλεγματοειδούς νευροϊνωμάτος χωρίς αλλοίωση BRAF, η τοβοραφενίβη δεν εμφάνισε αντιογκική δράση (βλ. παράγραφο 4.4) και ενώ δεν ήταν στατιστικά σημαντική, παρατηρήθηκε αύξηση του όγκου σε 2/12 ποντίκια (περίπου 17%).

Σε κύτταρα HEK293 με μεταφορά hERG, ο διάλυλος hERG αναστάλθηκε, υποδηλώνοντας εν δυνάμει επιμήκυνση του QT. Η ημι-μέγιστη συγκέντρωση αναστολής ήταν 8,9 μM που είναι 32 φορές υψηλότερη από την κλινική, μη δεσμευμένη συγκέντρωση πλάσματος σε ενήλικες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με πιθανή συσχέτιση με την κλινική χρήση ήταν οι εξής:

Η τοβοραφενίβη δεν ήταν καρκινογόνος σε μελέτη 26 εβδομάδων (ή 6 μηνών) σε μεταλλαγμένα ποντίκια σε εκθέσεις περίπου 0,6 φορές την ανθρώπινη έκθεση (AUC) στη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση. Βάσει *in vitro* και *in vivo* μελετών, η τοβοραφενίβη δεν θεωρείται γονοτοξική σε κλινικά σχετικές εκθέσεις.

Σε προκαταρκτική μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από τη συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους, παρατηρήθηκε ολική αποβολή του κυήματος λόγω πρώιμων απορροφήσεων σε όλους τους θηλυκούς αρουραίους. Αυτό οδήγησε σε μη διαθέσιμτητα εμβρύου για περαιτέρω εξέταση, και εξηγεί την απουσία περαιτέρω μελετών ανάπτυξης (κύριες μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης και προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης).

Σε μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε θηλυκούς αρουραίους, η τοβοραφενίβη μείωσε τον αριθμό κυήσεων, ωχρών σωμάτων και ζωντανών εμβρύων, καθώς και αύξησε τις μεταεμφυτευτικές αποβολές, σε δόσεις τόσο χαμηλές, όσο περίπου 0,8 φορές την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρουραίους, διάρκειας έως 3 μηνών, ευρήματα σχετιζόμενα με την τοβοραφενίβη σε θηλυκούς αρουραίους περιλάμβαναν αναστρέψιμη αύξηση τους πάχους του κοιλιακού βλεννογόνου, αύξηση του μεγέθους και/ή του αριθμού αιμορραγικών ωχρών σωμάτων και αιμορραγίας, και μη αναστρέψιμες κυστικές ωοθήκες, μειωμένα ωχρά σώματα, και υπερπλασία διάμεσων ωοθηκικών κυττάρων, σε δόσεις περίπου 0,4 φορές την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC. Σε αρσενικούς αρουραίους, η τοβοραφενίβη μείωσε τα βάρη επιδιδυμίδας και όρχεων, γεγονός που συσχετίστηκε με αναστρέψιμη εκφύλιση/ατροφία των ορχικών σωληναρίων και μειωμένο επιδιδυμικό σπέρμα σε δόσεις περίπου 0,3 φορές την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο δισκίων

Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο
Κοποβιδόνη
Κροσκαρμελλόζη νατρίου
Στεατικό μαγνήσιο
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Επικάλλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Ojemma παρέχεται σε κυψέλες PCTFE πλαστικοποιημένες μεταξύ πολυβινυλοχλωριδίου (PVC) και υποστήριξης φύλλου αλουμινίου που περιέχουν 4, 5 ή 6 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε κουτί περιέχει 16, 20 ή 24 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2025/001
EU/1/26/2025/002
EU/1/26/2025/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ojemda 25 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μία φιάλη Ojemda περιέχει 300 mg τοβοραφενίβης. Μετά την ανασύσταση, μία φιάλη πόσιμου εναιωρήματος παρέχει 12 ml τοβοραφενίβης σε συγκέντρωση 25 mg/ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα

Λευκή προς υπόλευκη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ojemda ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 6 μηνών και άνω με παιδιατρικό γλοίωμα χαμηλού βαθμού κακοήθειας (LGG) που φέρει σύντηξη ή αναδιάταξη BRAF ή μετάλλαξη BRAF V600, οι οποίοι παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου μετά από μία ή περισσότερες προηγούμενες συστηματικές θεραπείες (για επιλογή ασθενών βάσει βιοδεικτών, βλ. παράγραφο 4.2).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με τοβοραφενίβη πρέπει να αρχίζει και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Επιλογή ασθενών

Πριν από τη χορήγηση της τοβοραφενίβης, πρέπει να έχει επιβεβαιωθεί η παρουσία σύντηξης ή αναδιάταξης BRAF ή μετάλλαξης BRAF V600 με τη χρήση ιατροτεχνολογικού προϊόντος διαγνωστικού *in vitro* (IVD) με σήμανση CE για τον αντίστοιχο προβλεπόμενο σκοπό. Εάν δεν διατίθεται IVD με σήμανση CE, η επιβεβαίωση πρέπει να γίνεται με εναλλακτική επικυρωμένη μέθοδο.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση τοβοραφενίβης με βάση την επιφάνεια του σώματος (BSA) είναι 380 mg/m² μία φορά την εβδομάδα. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 600 mg μία φορά την εβδομάδα (βλ. Πίνακα 1).

Το Ojemda μπορεί να χορηγηθεί ως πόσιμο εναιώρημα (βλ. Πίνακα 1) ή ως δισκίο άμεσης αποδέσμευσης (βλ. ΠΧΠ της τοβοραφενίβης 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία). Δεν έχει καθοριστεί συνιστώμενη δόση για ασθενείς με BSA μικρότερη από 0,3 m².

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση τοβοραφενίβης με βάση την επιφάνεια του σώματος:

Επιφάνεια του σώματος	Όγκος δόσης*	Συνιστώμενη δόση (μία φορά την εβδομάδα)
0,30-0,35 m ²	5 ml	125 mg
0,36-0,42 m ²	6 ml	150 mg
0,43-0,48 m ²	7 ml	175 mg
0,49-0,54 m ²	8 ml	200 mg
0,55-0,63 m ²	9 ml	225 mg
0,64-0,77 m ²	11 ml	275 mg
0,78-0,83 m ²	12 ml	300 mg
0,84-0,89 m ²	14 ml	350 mg
0,90-1,05 m ²	15 ml	375 mg
1,06-1,25 m ²	18 ml	450 mg
1,26-1,39 m ²	21 ml	525 mg
≥ 1,40 m ²	24 ml	600 mg

*Η μέγιστη δόση ανα φιάλη είναι 300 mg (12 ml).

Διάρκεια θεραπείας

Η θεραπεία με τοβοραφενίβη πρέπει να συνεχίζεται μία φορά την εβδομάδα μέχρι την εξέλιξη της νόσου, την απώλεια κλινικού οφέλους ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Παραλειφθείσες ή καθυστερημένες δόσεις

Εάν μια δόση παραλειφθεί κατά 3 ημέρες ή λιγότερο, η παραλειφθείσα δόση πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατόν, και η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί την κανονικά προγραμματισμένη ημέρα. Εάν μια δόση παραλειφθεί κατά περισσότερο από 3 ημέρες, η παραλειφθείσα δόση πρέπει να παραλειφθεί, και η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί την κανονικά προγραμματισμένη ημέρα. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 4 ημέρες μεταξύ των δόσεων

Έμετος

Εάν εμφανιστεί έμετος αμέσως μετά τη λήψη μιας δόσης, η δόση πρέπει να επαναληφθεί.

Τροποποιήσεις δόσεων

Η διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτεί μείωση δόσης, διακοπή θεραπείας ή οριστική διακοπή.

Οι συνιστώμενες μειώσεις δόσεων για ανεπιθύμητες ενέργειες για τα δισκία τοβοραφενίβης παρέχονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Συνιστώμενες μειώσεις δόσεων για ανεπιθύμητες ενέργειες

Επιφάνεια σώματος	Πρώτη μείωση δόσης		Δεύτερη μείωση δόσης	
	Όγκος	Δόση	Όγκος	Δόση
0,30-0,35 m ²	4 ml	100 mg	3 ml	75 mg
0,36-0,42 m ²	5 ml	125 mg	4 ml	100 mg
0,43-0,48 m ²	6 ml	150 mg	5 ml	125 mg
0,49-0,54 m ²	7 ml	175 mg	6 ml	150 mg
0,55-0,63 m ²	8 ml	200 mg	6 ml	150 mg
0,64-0,77 m ²	9 ml	225 mg	8 ml	200 mg
0,78-0,83 m ²	10 ml	250 mg	8 ml	200 mg
0,84-0,89 m ²	12 ml	300 mg	10 ml	250 mg
0,90-1,05 m ²	13 ml	325 mg	11 ml	275 mg
1,06-1,25 m ²	15 ml	375 mg	13 ml	325 mg
1,26-1,39 m ²	18 ml	450 mg	15 ml	375 mg
≥ 1,40 m ²	20 ml	500 mg	16 ml	400 mg

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσεων για ανεπιθύμητες ενέργειες για την τοβοραφενίβη παρέχονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσεων για ανεπιθύμητες ενέργειες

Βαθμός σοβαρότητας ADR^a	Τροποποίηση δόσης^b
<i>Αιμορραγία και ενδοογκική αιμορραγία</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Μη υποφερτή Βαθμού 2 Βαθμού 3 	Διακόψτε τη χορήγηση <ul style="list-style-type: none"> Εάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0–1, συνεχίστε με μειωμένη δόση. Εάν δεν βελτιωθεί, εξετάστε οριστική διακοπή.
<ul style="list-style-type: none"> Πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε Βαθμού 4 	Διακόψτε τη χορήγηση <ul style="list-style-type: none"> Εάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0–1, συνεχίστε με μειωμένη δόση. Εάν δεν βελτιωθεί, εξετάστε οριστική διακοπή.
<ul style="list-style-type: none"> Επαναληπτικός Βαθμού 4 	Οριστική διακοπή.
<i>Τοξικότητα δέρματος, συμπεριλαμβανομένης φωτοευαισθησίας</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Μη υποφερτή Βαθμού 2 Βαθμού 3 ή 4 	Διακόψτε τη χορήγηση <ul style="list-style-type: none"> Εάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0–1, συνεχίστε με μειωμένη δόση. Εάν δεν βελτιωθεί, εξετάστε οριστική διακοπή.
<i>Ηπατικά συμβλήματα</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Βαθμού 3 AST ή ALT Βαθμού 3 χολερυθρίνη 	Διακόψτε τη χορήγηση. Εάν βελτιωθεί σε Βαθμό ≤ 2 ή αρχική τιμή, συνεχίστε ως εξής: <ul style="list-style-type: none"> Εάν η εργαστηριακή ανωμαλία υποχωρήσει εντός 8 ημερών, συνεχίστε με την ίδια δόση. Εάν η εργαστηριακή ανωμαλία δεν υποχωρήσει εντός 8 ημερών, συνεχίστε με χαμηλότερη δόση.
<ul style="list-style-type: none"> Πρώτη εμφάνιση οποιασδήποτε Βαθμού 4 	Διακόψτε τη χορήγηση <ul style="list-style-type: none"> Εάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0–1, συνεχίστε με μειωμένη δόση. Εάν δεν βελτιωθεί, εξετάστε οριστική διακοπή.
<ul style="list-style-type: none"> Υποτροπιάζουσα Βαθμού 4 	Οριστική διακοπή.
<i>Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Μη υποφερτή Βαθμού 2 Βαθμού 3 	Διακόψτε τη χορήγηση <ul style="list-style-type: none"> Εάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0–1, συνεχίστε με μειωμένη δόση. Εάν δεν βελτιωθεί, εξετάστε οριστική διακοπή.
<ul style="list-style-type: none"> Βαθμού 4 	Διακόψτε τη χορήγηση <ul style="list-style-type: none"> Εάν βελτιωθεί σε Βαθμό 0–1, συνεχίστε με μειωμένη δόση. Εάν δεν βελτιωθεί, εξετάστε οριστική διακοπή.

^a Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (NCI CTCAE) έκδοση 5.0.

^b Βλέπε Πίνακα 2 για συνιστώμενες μειώσεις δόσεων

Ειδικοί πληθυσμοί

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν συνιστάται προσαρμογή δόσης για ασθενείς με ελαφρά μη φυσιολογικές ηπατολογικές εξετάσεις (ορίζονται ως χολερυθρίνη \leq άνω όριο φυσιολογικού [ULN] και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [AST] $>$ ULN ή χολερυθρίνη $>$ 1x έως 1,5x ULN και οποιαδήποτε AST). Η τοβοραφενίβη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια μη φυσιολογικές ηπατολογικές εξετάσεις (ορίζονται ως χολερυθρίνη $>$ 1,5x έως 3x ULN και οποιαδήποτε AST) ή σοβαρά μη φυσιολογικές ηπατικές εξετάσεις (ορίζονται ως χολερυθρίνη $>$ 3x ULN και οποιαδήποτε AST) (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρά μη φυσιολογικές ηπατολογικές εξετάσεις πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά όταν λαμβάνουν θεραπεία με τοβοραφενίβη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή δόσης για ασθενείς με ελαφριά έως μέτρια (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² υπολογισμένη με εξίσωση Schwartz ή MDRD) νεφρική δυσλειτουργία. Η τοβοραφενίβη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η παιδιατρική κλινική εμπειρία με τοβοραφενίβη είναι περιορισμένη, ιδιαίτερα στην ηλικιακή ομάδα 6 μηνών έως 2 ετών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τοβοραφενίβης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 μηνών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Ojemda προορίζεται για από στόματος χρήση.

Εάν ο ασθενής δεν μπορεί να καταπιεί και του έχει τοποθετηθεί ρινογαστρικός σωλήνας *in situ*, η κόνις για πόσιμο εναιώρημα μπορεί να χορηγηθεί μέσω του σωλήνα (βλ. παράγραφο 6.6).

Το Ojemda μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2) και πρέπει να λαμβάνεται σε τακτικά προγραμματισμένη ώρα μία φορά την εβδομάδα.

Το Ojemda πρέπει να χορηγείται σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό εποπτεία ενηλίκου.

Το Ojemda κόνις για πόσιμο εναιώρημα πρέπει να ανασυσταθεί πριν από τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.6).

Πριν από την πρώτη χρήση του πόσιμου εναιωρήματος, οι φροντιστές (και, κατά περίπτωση, οι ασθενείς) πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες σχετικά με τον σωστό τρόπο παρασκευής, τη δόση και τη χορήγηση του Ojemda.

Λεπτομερείς οδηγίες για την παρασκευή και τη χορήγηση της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα παρέχονται στην ενότητα 6.6 και στο τέλος του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης.

Η κόνις για πόσιμο εναιώρημα και τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά (βλ. ΠΧΠ τοβοραφενίβη 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία). Σε ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ή με BSA μικρότερο από 0,9 m² θα πρέπει να χορηγείται το πόσιμο εναιώρημα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ενδοογκική αιμορραγία

Συμβάματα ενδοογκικής αιμορραγίας (συμπεριλαμβανομένων των όρων αιμορραγία όγκου και αιμορραγία ενδοκρανιακού όγκου) έχουν αναφερθεί πολύ συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τοβοραφενίβη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς και οι φροντιστές πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο ενδοογκικής αιμορραγίας κατά τη θεραπεία με τοβοραφενίβη. Ο κίνδυνος αιμορραγίας όγκου μπορεί να αυξηθεί με ταυτόχρονη χρήση αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας. Πρέπει να γίνεται τακτική παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας και αξιολόγηση όπως κλινικά ενδείκνυται. Η εμφάνιση αιμορραγικών συμβαμάτων πρέπει να διαχειρίζεται με διακοπή δόσης ή οριστική διακοπή θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Άλλα αιμορραγικά συμβάματα

Αιμορραγικά συμβάματα έχουν αναφερθεί πολύ συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν τοβοραφενίβη. Εάν εμφανιστεί αιμορραγία, οι ασθενείς πρέπει να θεραπεύονται όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς και οι φροντιστές πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη θεραπεία με τοβοραφενίβη. Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί με ταυτόχρονη χρήση αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας. Πρέπει να γίνεται τακτική παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας, και αξιολόγηση όπως ενδείκνυται κλινικά. Η εμφάνιση αιμορραγικών συμβαμάτων πρέπει να διαχειρίζεται με διακοπή δόσης, μείωση δόσης ή οριστική διακοπή θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Επίδραση στην ανάπτυξη

Μειώσεις στην ταχύτητα ανάπτυξης έχουν αναφερθεί πολύ συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τοβοραφενίβη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς και οι φροντιστές πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο επίδρασης στην ανάπτυξη κατά τη θεραπεία με τοβοραφενίβη. Πρέπει να γίνεται παρακολούθηση της αύξησης και ανάπτυξης πριν από την έναρξη, τακτικά κατά τη διάρκεια και μετά τη διακοπή θεραπείας με τοβοραφενίβη.

Συμβάματα σχετιζόμενα με το ήπαρ

Συμβάματα σχετιζόμενα με το ήπαρ, ιδιαίτερα αύξηση της αμινοτρανσφεράσης αλανίνης (ALT), της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) και της χολερυθρίνης, έχουν αναφερθεί πολύ συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τοβοραφενίβη (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να γίνεται παρακολούθηση των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων AST, ALT, χολερυθρίνης, πριν από την έναρξη, 1 μήνα μετά την έναρξη και τακτικά κατά τη θεραπεία με τοβοραφενίβη. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και να συνεχίζεται με την ίδια ή μειωμένη δόση μετά βελτίωση ή να διακόπτεται οριστικά βάσει βαρύτητας (βλ. παράγραφο 4.2).

Τοξικότητα δέρματος, συμπεριλαμβανομένης φωτοευαισθησίας

Εξάνθημα, συμπεριλαμβανομένων συμβαμάτων φωτοευαισθησίας, έχουν αναφερθεί πολύ συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τοβοραφενίβη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για νέες ή επιδεινούμενες δερματικές αντιδράσεις. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η συμβουλή δερματολόγου και η έναρξη υποστηρικτικής φροντίδας όπως ενδείκνυται κλινικά. Οι ασθενείς και οι φροντιστές πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο εξανθήματος και φωτοευαισθησίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοβοραφενίβη. Συνιστάται η χρήση προφυλακτικών μέτρων έναντι της υπερϊώδους ακτινοβολίας, όπως αντηλιακό (SPF \geq 50), γυαλιά ηλίου και/ή προστατευτικά ρούχα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοβοραφενίβη. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται, να συνεχίζεται με μειωμένη δόση ή να διακόπτεται οριστικά βάσει βαρύτητας της ανεπιθύμητης ενέργειας (βλ. παράγραφους 4.2 και 4.8).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/ Αντισύλληψη σε γυναίκες και άνδρες

Πριν από την έναρξη θεραπείας σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να παρέχεται κατάλληλη συμβουλή για αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μη ορμονική αντισύλληψη, όπως μέθοδο φραγμού, κατά τη θεραπεία και για 28 ημέρες μετά την τελευταία δόση τοβοραφενίβης (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6). Οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά και αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη θεραπεία με τοβοραφενίβη για 2 εβδομάδες μετά και την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

Όγκοι σχετιζόμενοι με νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1)

Βάσει μη κλινικών δεδομένων σε μοντέλα NF1 χωρίς αλλοιώσεις BRAF, η τοβοραφενίβη μπορεί να προάγει την ανάπτυξη όγκων σχετιζόμενων με NF1 (βλέπε παράγραφο 5.3). Πρέπει να επιβεβαιώνεται η ύπαρξη αλλοίωσης BRAF πριν από την έναρξη θεραπείας με τοβοραφενίβη.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιάλη, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην τοβοραφενίβη

Η τοβοραφενίβη είναι υπόστρωμα για το ένζυμο CYP2C8

Ισχυροί ή μέτριοι αναστολείς CYP2C8

Ισχυροί ή μέτριοι αναστολείς CYP2C8 προβλέπεται να αυξάνουν την έκθεση στην τοβοραφενίβη βάσει της μηχανιστικής κατανόησης της αποβολής της, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών της τοβοραφενίβης (βλ. παράγραφο 5.2). Πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση τοβοραφενίβης με ισχυρό ή μέτριο αναστολέα CYP2C8 (π.χ. γεμφιβροζίλη).

Ισχυροί ή μέτριοι επαγωγείς CYP2C8

Ισχυροί ή μέτριοι επαγωγείς CYP2C8 προβλέπεται να μειώνουν την έκθεση στην τοβοραφενίβη βάσει της μηχανιστικής κατανόησης της αποβολής της, γεγονός που μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της τοβοραφενίβης (βλ. παράγραφο 5.2). Πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση τοβοραφενίβης με ισχυρό ή μέτριο επαγωγέα CYP2C8 (π.χ. καρβαμαζεπίνη).

Επίδραση της τοβοραφενίβης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Υποστρώματα CYP3A

Η τοβοραφενίβη είναι επαγωγέας του CYP3A. Η συγχορήγηση τοβοραφενίβης αναμένεται να μειώσει την έκθεση ορισμένων υποστρωμάτων CYP3A, που μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα αυτών των υποστρωμάτων (βλ. παράγραφο 5.2). Πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση τοβοραφενίβης με ορισμένα υπόστρωμα CYP3A (π.χ. τακρόλιμους) όπου ελάχιστες αλλαγές συγκέντρωσης μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές θεραπευτικές αποτυχίες. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, παρακολουθείτε τους ασθενείς για απώλεια αποτελεσματικότητας εκτός εάν συνιστάται διαφορετικά στην ΠΧΠ για υπόστρωμα CYP3A.

Η συγχορήγηση τοβοραφενίβης με ορμονικά αντισυλληπτικά (υπόστρωμα CYP3A) μπορεί να τα καταστήσει αναποτελεσματικά (βλ. παραγράφους 4.4, 4.6 και 5.2). Πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση ορμονικών αντισυλληπτικών με τοβοραφενίβη. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να

αποφευχθεί, θα πρέπει να χρησιμοποιείται πρόσθετη αποτελεσματική μη ορμονική μέθοδος αντισύλληψης κατά τη συγχορήγηση και για 28 ημέρες μετά τη διακοπή της τοβοραφενίβης.

Υποστρώματα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 και CYP2C9

Δεδομένα *in vitro* έδειξαν ότι η τοβοραφενίβη μπορεί να έχει δυνατότητα επαγωγής των CYP1A2 και CYP2B6 και αναστολής των CYP2C8, CYP2C9. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη. Όταν η τοβοραφενίβη συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα, συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση.

Υποστρώματα μεταφορέων

Δεδομένα *in vitro* έδειξαν ότι η τοβοραφενίβη μπορεί να έχει δυνατότητα αναστολής των BCRP OATP1B1, OATP1B3 και MATE1. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη. Όταν η τοβοραφενίβη συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν υπόστρωμα αυτών των μεταφορέων, συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/ αντισύλληψη σε γυναίκες και άνδρες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να κάνουν εξέταση κύησης πριν από την έναρξη θεραπείας με τοβοραφενίβη.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη θεραπεία και για 28 ημέρες μετά τη διακοπή της τοβοραφενίβης. Η τοβοραφενίβη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών και πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική μη ορμονική αντισύλληψη, όπως μέθοδο φραγμού (βλ. παράγραφο 4.5). Οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά και αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη θεραπεία με τοβοραφενίβης για 2 εβδομάδες μετά και την τελευταία δόση.

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τοβοραφενίβης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η τοβοραφενίβη δεν πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες εκτός εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο. Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Εάν μια ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει τοβοραφενίβη, η ασθενής πρέπει να ενημερώνεται για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τοβοραφενίβη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για το θηλάζων παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί, επομένως ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη θεραπεία με τοβοραφενίβη για 2 εβδομάδες μετά και την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις επιδράσεις της τοβοραφενίβης στη γονιμότητα στους ανθρώπους. Με βάση ευρήματα σε ζώα, η τοβοραφενίβη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα σε άνδρες και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και μπορεί να μην είναι αναστρέψιμη (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τοβοραφενίβη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της τοβοραφενίβης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν εξετάζεται η ικανότητα του ασθενούς να εκτελεί εργασίες που απαιτούν

κρίση, κινητικές ή γνωστικές δεξιότητες. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τη δυνατότητα της τοβοραφενίβης να προκαλέσει κόπωση, η οποία μπορεί να επηρεάσει αυτές τις δραστηριότητες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφαλείας της τοβοραφενίβης βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 137 ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό παιδιατρικό LGG που φέρει αλλοίωση BRAF σε μία κλινική μελέτη (FIREFLY 1, Βραχίονας 1 και 2). Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 22,5 μήνες (εύρος 0,7 έως 32,1 μήνες). Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού ασφαλείας περιελάμβαναν ασθενείς με μέση ηλικία 9 ετών (εύρος 1 έως 24 ετών). 3 (2%) ασθενείς ήταν 6 μηνών έως < 2 ετών, 93 (68%) ασθενείς ήταν 2 ετών έως < 12 ετών, και 41 (30%) ασθενείς ήταν > 12 ετών.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με βάση τον ατομικό προτιμώμενο όρο MedDRA ήταν αλλαγές στο χρώμα των τριχών (77,4%), αύξημένη κρεατινική φωσφοκινάση αίματος (62,0%), κόπωση (60,6%), αναιμία (60,6%), έμετος (56,2%), υποφωσφαταιμία (52,6%), κεφαλαλγία (52,6%), κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (5,4%), πυρετός (46,7%), καθυστέρηση ανάπτυξης (43,1%), ξηρό δέρμα (40,9%), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (38,0%), αυξημένη γαλακτική δεϋδρογενάση αίματος (38,0%), ναυτία (37,2%), δυσκοιλιότητα (36,5%), λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (35,8%), δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή (34,3%), ρινορραγία (32,1%), μειωμένη όρεξη (29,9%) και παρωνυχία (29,9%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν καθυστέρηση ανάπτυξης (6,6%), έμετος (6,6%), και αιμορραγία του όγκου (5,1%).

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε μείωση δόσης της τοβοραφενίβης σε > 5% ασθενών ήταν το μακουλοπαπουλώδες εξάνθημα (5,1%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή δόσης της τοβοραφενίβης σε > 5% ασθενών ήταν ο πυρετός (13,9%), το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (10,2%), ο έμετος (10,2%), η κόπωση (5,8%), η ναυτία (5,1%), η κεφαλαλγία (5,1%) και η αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (5,1%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της τοβοραφενίβης σε περισσότερους από έναν ασθενή ήταν καθυστέρηση ανάπτυξης (2,9%) και αιμορραγία του όγκου (2,9%).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με τοβοραφενίβη στη FIREFLY-1 (n=137) παρατίθενται στον Πίνακα 4. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κάτω από την κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA και την ακόλουθη σύμβαση συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$) και συχνές ($\geq 1/100$ έως < 1/10). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται με φθίνουσα σοβαρότητα.

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς LGG στη FIREFLY-1 (n=137)

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	Λοίμωξη ανώτερης αναπνευστικής οδού, παρωνυχία, ιογενής λοίμωξη
Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Αναιμία ^a
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη, υποκαλαιμία, υποαλβουμιναιμία, υπονατρίαμια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
Διαταραχές του οφθαλμού	
Συχνές	Βλεφαρίτιδα, ξηρός οφθαλμός
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Αιμορραγία ^b , ενδοογκική αιμορραγία ^c , έξαψη
Γαστρεντερικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος ^d , στοματίτιδα ^e , διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	Εξάνθημα ^g , αλλαγές στο χρώμα των τριχών, ξηρό δέρμα ^h , δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή ⁱ , κνησμός, δέρμα αποχρωματισμένο ^j , αλωπεκία, αντίδραση φωτοευαισθησίας
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	Καθυστέρηση ανάπτυξης ^k , άλγος σε άκρο, μυαλγία, αρθραλγία
Γενικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Κόπωση, πυρεξία, οίδημα ^l
Εξετάσεις	
Πολύ συχνές	Μειωμένος φωσφόρος αίματος ^m , αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση αίματος, αυξημένη γαλακτική δεϋδρογενάση αίματος, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, σωματικό βάρος μειωμένο, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων.
Συχνές	Ηωσινοφιλία
^a Περιλαμβάνει τον όρο μείωση αιμοσφαιρίνης ^b Περιλαμβάνει τους όρους ρινορραγία, μώλωπα, αιμορραγία ούλων, αιμάτωμα, πορφύρα, γαστρορραγία, αιματέμεση, αιματοχεσία, γαστρορραγία κατώτερου πεπτικού, αιμορραγία, πορφύρα, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, κοιλιακή αιμορραγία ^c Περιλαμβάνει τους όρους αιμορραγία του όγκου, αιμορραγία ενδοκρανιακού όγκου ^d Περιλαμβάνει τον όρο άλγος άνω κοιλίας ^e Περιλαμβάνει τους όρους αφθώδες έλκος, εξέλκωση στόματος, χειλίτιδα, γωνιακή χειλίτιδα, εξέλκωση των χειλέων ^f Περιλαμβάνει τον όρο εντεροκολίτιδα ^g Περιλαμβάνει τους όρους κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, ερυθρηματώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, πυώδες εξάνθημα, δερματίτιδα, φαρμακευτικό εξάνθημα, αποφολίδωση δέρματος, φυσαλιδώδες δερματίτιδα, θυλακιδώδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα, ερύθημα πολλαπλόμορφο, φυσαλιδώδες εξάνθημα ^h Περιλαμβάνει τους όρους σκασμένα χείλη, ξηρά χείλη, ξηροδερμία ⁱ Περιλαμβάνει τον όρο ακμή ^j Περιλαμβάνει τους όρους δερματική απομελάγχρωση, υπέρχρωση του δέρματος, υπόχρωση του δέρματος, μελανοκυτταρικός σπίλος ^k Περιλαμβάνει τον όρο έλλειμα ανάπτυξης	

¹ Περιλαμβάνει τους όρους οίδημα προσώπου, διόγκωση προσώπου, οίδημα περικογχικό, οίδημα του οφθαλμού, περιφερικό οίδημα, περιφερικό οίδημα, οίδημα στα χείλη, οίδημα αιδοίου
^m Περιλαμβάνει τον όρο υποφωσφαταμία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ενδοογκική αιμορραγία (ΙΤΗ)

Στη FIREFLY-1, ενδοογκική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένων των όρων αιμορραγία του όγκου και αιμορραγία ενδοκρανιακού όγκου) παρατηρήθηκε σε 13,9% των ασθενών, 3,6% των ασθενών ανέφεραν συμβάντα Βαθμού ≥ 3 , 0,7% των ασθενών ανέφεραν συμβάν Βαθμού 5. Η τοβοραφενίβη διακόπηκε οριστικά λόγω συμβάντων ΙΤΗ σε 2,9% των ασθενών. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης του συμβάματος από την έναρξη θεραπείας με τοβοραφενίβη ήταν 239,2 ημέρες (διάμεσος: 206 ημέρες; εύρος: 23–671 ημέρες) και η μέση διάρκεια της αρχικής εμφάνισης ΙΤΗ ήταν 30,8 ημέρες (διάμεσος: 19,5 ημέρες, εύρος: 1 ημέρα έως 88 ημέρες).

Άλλα αιμορραγικά συμβάντα

Στη FIREFLY-1, άλλα αιμορραγικά συμβάματα παρατηρήθηκαν σε 40,1% των παιδιατρικών ασθενών, με συμβάματα Βαθμού ≥ 3 στο 2,2%. Το πιο συχνό αιμορραγικό σύμβαμα (ρινορραγία) αναφέρθηκε σε 32,1% ασθενών και η πλειοψηφία ήταν Βαθμού 1. 1 ασθενής εμφάνισε σύμβαμα ρινορραγίας Βαθμού 3. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης του συμβάματος από την έναρξη θεραπείας με τοβοραφενίβη ήταν 124,5 ημέρες (διάμεσος: 77 ημέρες, εύρος: 4 ημέρες–617 ημέρες), και η μέση διάρκεια της αρχικής εμφάνισης αιμορραγίας ήταν 78,1 ημέρες (διάμεσος: 9 ημέρες, εύρος: 1 ημέρα–428 ημέρες).

Καθυστέρηση ανάπτυξης

Οι ασθενείς που έλαβαν τοβοραφενίβη για έως 24 μήνες έδειξαν μειώσεις από τις αρχικές τιμές σε Z-scores ύψους, σε σύγκριση με αντιστοιχισμένα σε ηλικία και φύλο φυσιολογικά δεδομένα, παρόλο που παιδιά με παιδιατρικό LGG μπορεί να αναμένεται να έχουν αλλοιωμένους ρυθμούς ανάπτυξης σε σύγκριση με παιδιά χωρίς καρκίνο. Στη FIREFLY-1, αναφέρθηκε καθυστέρηση ανάπτυξης σε 44,5% των ασθενών 18 ετών ή νεότερων. Η καθυστέρηση ανάπτυξης οδήγησε σε διακοπή δόσης σε 5,1% των ασθενών και μείωση της δόσης σε 2,2% των ασθενών. Σε ασθενείς που βίωσαν καθυστέρηση ανάπτυξης και έκαναν ακτινογραφίες χειρών για εκτίμηση ηλικίας οστών, δεν υπήρχε ένδειξη πρόωρου κλεισίματος των επιφυσιακών πλακών ή πρόοδο της οστικής ηλικίας. Η καθυστέρηση ανάπτυξης οδήγησε σε οριστική διακοπή στο 2,9% των ασθενών. Οι ασθενείς που παρακολούθηθηκαν μετά από διακοπή θεραπείας με τοβοραφενίβη παρουσίασαν ανάκαμψη ταχύτητας ανάπτυξης και αύξηση των Z-scores.

Συμβάματα σχετιζόμενα με το ήπαρ

Στη FIREFLY-1, αναφέρθηκε αύξηση της ALT σε 24,8% των ασθενών που έλαβαν τοβοραφενίβη. Αύξηση της AST εμφανίστηκε σε 38% των ασθενών. Αυξήσεις Βαθμού ≥ 3 σε ALT και AST παρατηρήθηκαν σε 5,8% και 2,9% των ασθενών, αντίστοιχα. Επιπλέον, αναφέρθηκε αύξηση χολερυθρίνης σε 14,6% των ασθενών. Ο μέσος χρόνος έναρξης αύξησης της ALT ήταν 215,3 ημέρες (εύρος: 16–72 ημέρες), της AST 123,4 ημέρες (εύρος: 1–2813 ημέρες), και της χολερυθρίνης 79,6 ημέρες (εύρος: 1–3645 ημέρες). Αύξηση ALT που οδήγησε σε διακοπή δόσης εμφανίστηκε σε 5,1% των ασθενών με μείωση της δόσης στο 1,5% των ασθενών, και αύξηση της AST που οδήγησε σε διακοπή δόσης εμφανίστηκε σε 2,9% των ασθενών με μείωση δόσης στο 0,7% των ασθενών. Αύξηση της χολερυθρίνης που οδήγησε σε διακοπή δόσης εμφανίστηκε σε 0,7% των ασθενών, χωρίς να απαιτείται μείωση της δόσης σε κάποιον από τους ασθενείς.

Αύξηση κρεατινικής φωσφοκινάσης αίματος

Στη FIREFLY-1, 62% των ασθενών ανέφεραν συμβάματα αύξησης της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) αίματος. 12,4% των ασθενών ανέφεραν συμβάματα Βαθμού ≥ 3 . Όλα τα συμβάματα ήταν μη σοβαρά. Από αυτούς που ανέφεραν αύξηση της CPK, η πλειοψηφία (61,2%) ανέφερε αύξηση εντός των πρώτων 4 εβδομάδων έναρξης θεραπείας με τοβοραφενίβη. Ορισμένοι ασθενείς είχαν πολλαπλά επεισόδια. Αύξηση της CPK οδήγησε σε διακοπή δόσης σε 3,6% των ασθενών. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης συμβάματος από την έναρξη θεραπείας με τοβοραφενίβη ήταν 98,5 ημέρες (διάμεσος: 29 ημέρες, εύρος: 4 ημέρες έως 701 ημέρες). Η μέση διάρκεια της αρχικής εμφάνισης του συμβάματος ήταν 238,4 ημέρες (διάμεσος: 122 ημέρες; εύρος: 8 ημέρες–926 ημέρες).

Αναιμία

Στη FIREFLY-1, αναφέρθηκε αναιμία σε 61,3% των ασθενών. 13,1% των ασθενών ανέφεραν συμβάματα αναιμίας Βαθμού ≥ 3 . Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών (54,8%) ανέφερε σύμβαμα αναιμίας εντός 60 ημερών από την έναρξη θεραπείας με τοβοραφενίβη. Ένας ασθενής βίωσε σοβαρό σύμβαμα. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω αναιμίας. 2,2% των ασθενών ανέφεραν αναιμία που απαιτούσε διακοπή ή τροποποίηση της δόσης. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης συμβάματος από την έναρξη θεραπείας με τοβοραφενίβη ήταν 107,4 ημέρες (διάμεσος: 57 ημέρες, εύρος: 8 ημέρες–737 ημέρες). Η μέση διάρκεια της αρχικής εμφάνισης της αναιμίας ήταν 207,1 ημέρες (διάμεσος 89,5 ημέρες, εύρος: 1 ημέρα–826 ημέρες).

Τοξικότητα δέρματος, συμπεριλαμβανομένης φωτοευαισθησίας

Στη FIREFLY-1, εμφανίστηκε εξάνθημα σε 83,2% των ασθενών. Τα περισσότερα συμβάματα ήταν ήπια, με συμβάματα Βαθμού ≥ 3 σε 12,4% των ασθενών. Το εξάνθημα οδήγησε σε διακοπή της δόσης σε 16,1% των ασθενών και σε μείωση της δόσης σε 8,8% των ασθενών, και 1 (0,7%) ασθενής διέκοψε τη θεραπεία λόγω κνησμάδους εξανθήματος. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης εξανθήματος από την έναρξη θεραπείας με τοβοραφενίβη ήταν 87,6 ημέρες (διάμεσος: 14,5 ημέρες, εύρος: 1 ημέρα–617 ημέρες), και η μέση διάρκεια της αρχικής εμφάνισης εξανθήματος ήταν 103 ημέρες (διάμεσος: 43 ημέρες, εύρος: 1 ημέρα–777 ημέρες). Φωτοευαισθησία εμφανίστηκε σε 14,6% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένου ενός συμβάματος Βαθμού 3 σε έναν ασθενή (0,7%) και οδήγησε σε διακοπή της δόσης σε έναν ασθενή (0,7%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για υπερδοσολογία με τοβοραφενίβη. Εάν εμφανιστεί υπερδοσολογία, η τοβοραφενίβη πρέπει να διακοπτεται και ο ασθενής πρέπει να περιθάλπεται υποστηρικτικά με κατάλληλη παρακολούθηση όπως απαιτείται. Εφόσον η τοβοραφενίβη δεσμεύεται σε υψηλό βαθμό στις πρωτεΐνες πλάσματος, η αιμοδιάλυση είναι πιθανώς αναποτελεσματική στη θεραπεία υπερδοσολογίας με τοβοραφενίβη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικός παράγοντας, αναστολέας πρωτεϊνικών κινασών, αναστολέας της B-Raf κινάσης σερίνης-θρενίνης (RAF), κωδικός ATC: L01EC04

Μηχανισμός δράσης

Η τοβοραφενίβη είναι μία διεισδυτική στο κεντρικό νευρικό σύστημα (CNS), επιλεκτική μικρομοριακή αναστολέας της RAF κινάσης Τύπου II, των κινασών της μεταλλαγμένης BRAF V600E και των άγριου τύπου BRAF και άγριου τύπου CRAF, συμπεριλαμβανομένων μονομερών και διμερών RAF και σύντηξης BRAF, που καταστέλλει την ενεργοποίηση της ενεργοποιούμενης από μιτογόνο πρωτεϊνικής κινάσης (MAPK) (βλ. παράγραφο 5.3).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Στη συνιστώμενη από στόματος δόση τοβοραφενίβης 380 mg/m² μία φορά την εβδομάδα (όχι πάνω από 600 mg), δεν παρατηρήθηκε μέση αύξηση στο διάστημα QT > 20 χιλιοστά του δευτερολέπτου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της τοβοραφενίβης αξιολογήθηκε σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω σε πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, κλινική μελέτη μονού σκέλους (FIREFLY-1 [Σκέλος 1]). Οι επιλέξιμοι ασθενείς (n=76), από 6 μήνες έως 25 ετών, απαιτούνταν να έχουν υποτροπιάζον ή ανθεκτικό παιδιατρικό γλοίωμα χαμηλού βαθμού κακοήθειας (LGG) που φέρει ενεργοποιητική αλλοίωση BRAF με βάση εξέταση σε τοπικό εργαστήριο. Οι ασθενείς απαιτούνταν επίσης να έχουν τουλάχιστον μία μετρήσιμη αλλοίωση όπως ορίζεται από τα κριτήρια RANO 2010. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον μία γραμμή προηγούμενης συστηματικής θεραπείας και είχαν τεκμηριωμένη απόδειξη ραδιογραφικής προόδου. Οι ασθενείς με όγκους που έφεραν επιπλέον ενεργοποιητικές μοριακές αλλοιώσεις (π.χ. μεταλλάξεις IDH1/2, μεταλλάξεις FGFR) ή ασθενείς με γνωστή ή ύποπτη διάγνωση νευροϊνωμάτωσης τύπου 1 (NF1) αποκλείστηκαν.

Οι ασθενείς έλαβαν από στόματος τοβοραφενίβη, περίπου 420 mg/m², μία φορά την εβδομάδα (εύρος: 290 έως 476 mg/m², 0,76–1,25 φορές τη συνιστώμενη δόση) σύμφωνα με την επιφάνεια σώματος, με μέγιστη δόση 600 mg, μέχρι την εξέλιξη της νόσου, την απώλεια κλινικού οφέλους ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Οι αξιολογήσεις του όγκου εκτελούνταν κάθε 12 εβδομάδες.

Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) ασθενών, αξιολογημένο από ανεξάρτητη επανεξέταση βάσει RANO-HGG (Αξιολόγηση Ανταπόκρισης στη Νευρο-Ογκολογία για το Γλοίωμα Υψηλού Βαθμού), το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, και κριτήρια RAPNO-LGG (Αξιολόγηση Ανταπόκρισης στην Παιδιατρική Νευρο-Ογκολογία για το Γλοίωμα Χαμηλού Βαθμού). Πρόσθετα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η διάρκεια ανταπόκρισης, ο χρόνος ανταπόκρισης, το ORR και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) από ανεξάρτητη επανεξέταση βάσει κριτηρίων RANO-LGG (2011).

Η διάμεσος ηλικία ήταν 8,5 έτη (εύρος: 2 έως 21 έτη). 14 ασθενείς ήταν κάτω από 6 ετών, 42 μεταξύ 6 και 12 ετών, 15 μεταξύ 12 και 16 ετών και 6 ασθενείς μεγαλύτεροι από 16 και κάτω από 25 ετών. 53% ήταν άρρενες, 61% ήταν Λευκοί,] και 93% είχαν κατάσταση απόδοσης Karnofsky/ Lansky 80 έως 100. Οι ασθενείς έλαβαν κατά διάμεσο 3 προηγούμενα συστηματικά σχήματα (εύρος: 1 έως 9), συμπεριλαμβανομένων 22%, 26%, 21%, και 30% που έλαβαν 1, 2, 3, και > 3 προηγούμενα συστηματικά σχήματα, αντίστοιχα. Οι πιο συχνές προηγούμενες συστηματικές θεραπείες ήταν

σχήματα χημειοθεραπείας (καρβοπλατίνη και βινκριστίνη). 46 ασθενείς (60%) έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα οδού MAP kinase. Οι πιο συχνές τοποθεσίες όγκου ήταν η οπτική οδός (51%), εν τω βάθει μέσες δομές (12%), εγκεφαλικό στέλεχος (8%), παρεγκεφαλίδα (7%), και εγκεφαλικό ημισφαίριο (5%). 63 ασθενείς (83%) είχαν σύντηξη ή αναδιάταξη BRAF και 13 ασθενείς (17%) είχαν μετάλλαξη V600.

Η διάμεσος διάρκεια θεραπείας ήταν 23,7 μήνες (εύρος: 0,7 έως 32,1 μήνες).

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο, οι ασθενείς μπορούσαν επίσης να εισέλθουν σε προαιρετική διακοπή φαρμάκου μετά την ολοκλήρωση 26 κύκλων θεραπείας/ 24 μηνών θεραπείας και κατά τη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή: 43% (33/76) ασθενείς ήταν σε διακοπή φαρμάκου, 14% (11/76) ασθενείς παρέμειναν σε θεραπεία. Από τους ασθενείς που εισήλθαν σε διακοπή φαρμάκου, 3 ασθενείς (9,1%) ξανάελαβαν τοβοραφενίβη μετά από κλινική ή ραδιογραφική απόδειξη εξέλιξης της νόσου.

Βάσει κριτηρίων RANO-HGG από ανεξάρτητη επανεξέταση σε 69 αξιολογήσιμους ασθενείς, το ORR ήταν 71,0% (58,8, 81,3; 95% CI), με 23,2% των ασθενών να σημειώνουν πλήρη ανταπόκριση, 47,8% μερική ανταπόκριση και 21,7% να βρίσκονται σε σταθερή νόσο. Η διάμεσος διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 19,7 μήνες (95% CI: 13,7, NE [μη εκτιμήσιμο]).

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας βάσει RAPNO-LGG παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας βάσει ανεξάρτητης επανεξέτασης στη FIREFLY-1 (Βραχίονας 1)

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	RAPNO-LGG N=76*
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης	
ORR (CR+PR+MR) 95% CI ^a	52,6% (40,8, 64,2)
Καλύτερη συνολική ανταπόκριση	
Πλήρης ανταπόκριση (CR), n (%)	0 (0)
Μερική ανταπόκριση (PR), n (%)	29 (38,2%)
Μικρή ανταπόκριση (MR), n (%)	11 (14,5%)
Σταθερή νόσος (SD), n (%)	22 (28,9%)
Εξέλιξη νόσου (PD), n (%)	13 (17,1%)
Διάρκεια ανταπόκρισης (DoR)	
N=40	
Διάμεσος (95% CI) ^b , μήνες	18,0 (12,0, 22,8)
Ποσοστό DoR σε ≥ 12 μήνες (95% CI) ^b	65,0% (48,2%, 77,6%)
Ποσοστό DoR σε ≥ 24 μήνες (95% CI) ^b	25,6% (11,4%, 42,6%)

Συντομογραφίες: RAPNO-LGG = Αξιολόγηση Ανταπόκρισης στην Παιδιατρική Νευρο-Ογκολογία για το Γλοίωμα Χαμηλού Βαθμού, CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

* Τουλάχιστον μία μετρήσιμη βλάβη από τα σχετικά κριτήρια απεικόνισης στη βασική γραμμή βάσει RAPNO-LGG

^a Βάσει ακριβούς διαστήματος εμπιστοσύνης Clopper-Pearson.

^b Βάσει εκτίμησης Kaplan-Meier.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων της μελέτης FIREFLY-2 μέχρι τον Ιούλιο του 2030 με το Ojemda σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία παιδιατρικού γλοιώματος χαμηλού βαθμού κακοήθειας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες παιδιατρικής χρήσης).

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της τοβοραφενίβης παρουσιάζονται ως μέσος όρος (CV%) εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά. Βάσει μοντελοποίησης popPK, η μέγιστη συγκέντρωση σταθερής κατάστασης (C_{max}) είναι 6,9 $\mu\text{g/ml}$ (23%) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) είναι 508 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (31%). Ο χρόνος επίτευξης σταθερής κατάστασης της τοβοραφενίβης είναι 12 ημέρες (33%). Η έκθεση στην τοβοραφενίβη αυξάνεται αναλογικά με τη δόση. Δεν εμφανίζεται κλινικά σημαντική συσσώρευση τοβοραφενίβης.

Απορρόφηση

Βάσει κλινικής μελέτης σε υγιείς εθελοντές, ο διάμεσος (ελάχιστος, μέγιστος) χρόνος επίτευξης μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος (T_{max}) της τοβοραφενίβης είναι 3 ώρες (1,5, 4 ώρες), μετά από ενιαία δόση σε δισκία ή πόσιμο εναιώρημα.

Επίδραση της τροφής

Βάσει κλινικής μελέτης σε υγιείς εθελοντές, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις C_{max} και AUC της τοβοραφενίβης μετά από χορήγηση δισκίων με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (περίπου 859 συνολικές θερμίδες, 54% λιπαρά) συγκριτικά με νηστεία, αλλά ο T_{max} αυξήθηκε στις 6,5 ώρες.

Κατανομή

Βάσει μοντελοποίησης popPK, ο φαινόμενος όγκος κατανομής της τοβοραφενίβης είναι 60 L/m^2 (23%). Η τοβοραφενίβη είναι κατά 97,5% δεσμευμένη στις πρωτεΐνες πλάσματος *in vitro*. Η τοβοραφενίβη είναι δεσμευμένη σε υψηλό βαθμό στην αλβουμίνη ($\approx 95\%$) και σε μέτριο βαθμό στην α -1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη (AAG) ($\approx 42\%$).

Βιομετασχηματισμός

Η τοβοραφενίβη μεταβολίζεται πρωτίστως από αλδεϋδική οξειδάση και CYP2C8 *in vitro*. Τα CYP3A, CYP2C9 και CYP2C19 μεταβολίζουν την τοβοραφενίβη σε μικρό βαθμό.

Μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων

In vitro μελέτες

Ένζυμα CYP450: Η τοβοραφενίβη αναστέλλει τα CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A, αλλά δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2B6 και CYP2D6 δυνητικά σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Η τοβοραφενίβη επάγει τα CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 και CYP2C19 δυνητικά σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Συστήματα μεταφορέων: Η τοβοραφενίβη δεν είναι υπόστρωμα της πρωτεΐνης ανθεκτικότητας στον καρκίνο του μαστού (BCRP), της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), των OATP1B1 και OATP1B3. Η τοβοραφενίβη δεν έχει αξιολογηθεί ως υπόστρωμα των OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K και OCT2. Η τοβοραφενίβη αναστέλλει τις BCRP, OATP1B1, OATP1B3 και MATE1 δυνητικά σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Αποβολή

Βάσει μοντελοποίησης popPK, ο τελικός χρόνος ημιζωής της τοβοραφενίβης είναι περίπου 56 ώρες (33%) και η φαινόμενη κάθαρση είναι 0,7 L/h/m² (31%). Βάσει κλινικής μελέτης σε υγιείς εθελοντές, μετά από μία απλή από του στόματος δόση ραδιοσημασμένης τοβοραφενίβης, το 66,1% της συνολικής ραδιοσημασμένης δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα (8,6% αμετάβλητο) και το 28,7% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα (0,2% αμετάβλητο).

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Βάσει μοντελοποίησης popPK, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της τοβοραφενίβης με βάση την ηλικία (εύρος: 1 έως 94 ετών). Η C_{max} και η AUC σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 11 μηνών έως 17 ετών ήταν εντός του εύρους τιμών που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες δεδομένης της ίδιας δόσης ανά επιφάνεια σώματος.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Βάσει μοντελοποίησης popPK, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές για την τοβοραφενίβη σε ασθενείς με ελαφριά έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² υπολογισμένη με εξίσωση Schwartz ή MDRD). Η τοβοραφενίβη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) νεφρική δυσλειτουργία.

Ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Βάσει μοντελοποίησης popPK δεδομένων PK από κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές για την τοβοραφενίβη σε ασθενείς με ελαφρώς μη φυσιολογικές ηπατολογικές εξετάσεις (ορίζονται ως χολερυθρίνη \leq ULN και AST > ULN ή χολερυθρίνη > 1 έως 1,5x ULN και οποιαδήποτε AST). Η τοβοραφενίβη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια μη φυσιολογικές ηπατολογικές εξετάσεις (ορίζονται ως χολερυθρίνη > 1,5x έως 3x ULN και οποιαδήποτε AST) ή σοβαρά μη φυσιολογικές ηπατολογικές εξετάσεις (ορίζονται ως ολική χολερυθρίνη > 3 x ULN και οποιαδήποτε AST) (βλ. παράγραφο 4.2).

Φυλή

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της τοβοραφενίβης με βάση τη φυλή (Λευκοί, Μαύροι, Ασιάτες).

Φύλο

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του με βάση το φύλο.

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Η έκθεση στην τοβοραφενίβη συσχετίζεται με μείωση των Z-scores ύψους για την ηλικία σε παιδιατρικούς ασθενείς. Ο κίνδυνος μειωμένου ύψους για την ηλικία παραμένει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοβοραφενίβη. Υψηλότερη έκθεση στην τοβοραφενίβη συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών όπως εξάνθημα δέρματος και αυξημένα ηπατικά ένζυμα (AST και ALT) (βλ. παράγραφο 4.8). Η σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης για το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης βάσει RAPNO-LGG δεν ήταν κλινικά σημαντική στο εύρος δόσεων 290 έως 476 mg/m² (0,76–1,25 φορές τη συνιστώμενη δόση).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

In vitro, η τοβοραφενίβη αύξησε τη φωσφορυλίωση της εξωκυτταρικής ρυθμιζόμενης από εξωκυττάριο σήμα κινάσης (ERK) σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις σε κύτταρα με απώλεια λειτουργίας νευροϊνωμάτωσης Τύπου 1 (NF1-LOF), υποδηλώνοντας την ενεργοποίηση, και όχι την αναστολή, του μονοπατιού των MAP κινασών. Σε γενετικά τροποποιημένο μοντέλο ποντικού NF1 πλεγματοειδούς νευροϊνώματος χωρίς αλλοίωση BRAF, η τοβοραφενίβη δεν εμφάνισε αντιογκική δράση (βλ. παράγραφο 4.4) και ενώ δεν ήταν στατιστικά σημαντική, παρατηρήθηκε αύξηση του όγκου σε 2/12 ποντίκια (περίπου 17%).

Σε κύτταρα HEK293 με μεταφορά hERG, ο διάλυλος hERG αναστάληκε, υποδηλώνοντας εν δυνάμει επιμήκυνση του QT. Η ημι-μέγιστη συγκέντρωση αναστολής ήταν 8,9 μM που είναι 32 φορές υψηλότερη από την κλινική, μη δεσμευμένη συγκέντρωση πλάσματος σε ενήλικες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με πιθανή συσχέτιση με την κλινική χρήση ήταν οι εξής:

Η τοβοραφενίβη δεν ήταν καρκινογόνος σε μελέτη 26 εβδομάδων (ή 6 μηνών) σε μεταλλαγμένα ποντίκια σε εκθέσεις περίπου 0,6 φορές την ανθρώπινη έκθεση (AUC) στη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση. Βάσει *in vitro* και *in vivo* μελετών, η τοβοραφενίβη δεν θεωρείται γονοτοξική σε κλινικά σχετικές εκθέσεις.

Σε προκαταρκτική μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από τη συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους, παρατηρήθηκε ολική αποβολή του κυήματος λόγω πρώιμων απορροφήσεων σε όλους τους θηλυκούς αρουραίους. Αυτό οδήγησε σε μη διαθέσιμότητα εμβρύου για περαιτέρω εξέταση, και εξηγεί την απουσία περαιτέρω μελετών ανάπτυξης (κύριες μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης και προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης).

Σε μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε θηλυκούς αρουραίους, η τοβοραφενίβη μείωσε τον αριθμό κυήσεων, ωχρών σωμάτων και ζωντανών εμβρύων, καθώς και αύξησε τις μεταεμφυτευτικές αποβολές, σε δόσεις τόσο χαμηλές, όσο περίπου 0,8 φορές την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρουραίους, διάρκειας έως 3 μηνών, ευρήματα σχετιζόμενα με την τοβοραφενίβη σε θηλυκούς αρουραίους περιελάμβαναν αναστρέψιμη αύξηση τους πάχους του κοιλιακού βλεννογόνου, αύξηση του μεγέθους και/ή του αριθμού αιμορραγικών ωχρών σωμάτων και αιμορραγίας, και μη αναστρέψιμες κυστικές ωοθήκες, μειωμένα ωχρά σώματα, και υπερπλασία διάμεσων ωοθηκικών κυττάρων, σε δόσεις περίπου 0,4 φορές την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC. Σε αρσενικούς αρουραίους, η τοβοραφενίβη μείωσε τα βάρη επιδιδυμίδας και όρχεων, γεγονός που συσχετίστηκε με αναστρέψιμη εκφύλιση/ατροφία των ορχικών σωληναρίων και μειωμένο επιδιδυμικό σπέρμα σε δόσεις περίπου 0,3 φορές την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση βάσει της AUC.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κοποβιδόνη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Μαννιτόλη (E421)
Λαουρυλοθειικό νάτριο
Σιμεθικόνη
Μαλτοδεξτρίνη
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο
Σουκραλόζη
Τεχνητή γεύση φράουλας (περιέχει μαλτοδεξτρίνη, τριακετίνη, τεχνητή γεύση)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα:
3 χρόνια.

Ανασυσταθέν πόσιμο εναιώρημα:
15 λεπτά

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανής γυάλινη φιάλη τύπου III, χωρητικότητας 30 ml με επαγωγική σφράγιση και λευκό πώμα από πολυπροπυλένιο.

Κάθε συσκευασία περιέχει μία φιάλη, μια σύριγγα χορήγησης από στόματος χωρητικότητας 20 ml και έναν προσαρμογέα φιάλης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλοι χειρισμοί

- Οι οδηγίες χρήσης πρέπει να διαβάζονται προσεκτικά κάθε φορά πριν από την προετοιμασία μιας δόσης Ojmda.
- Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός πρέπει να δείξει στον ασθενή ή στον φροντιστή πώς να προετοιμάσει, να μετρά και να χορηγεί σωστά μια δόση Ojmda.
- Η φιάλη είναι κατασκευασμένη από γυαλί. Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν η φιάλη είναι σπασμένη ή κατεστραμμένη ή εάν η σφράγιση ασφαλείας κάτω από το πώμα είναι σπασμένη ή λείπει.
- Για την προετοιμασία του Ojmda πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο 14 ml νερού σε θερμοκρασία δωματίου.
- Χρησιμοποιείτε μόνο έως 12 ml Ojmda από κάθε φιάλη που έχετε προετοιμάσει. Εάν η συνταγογραφούμενη δόση είναι μεγαλύτερη από 12 ml (300 mg), χωρίστε τη δόση όσο το δυνατόν πιο ομοιόμορφα μεταξύ των φιαλών που έχετε προετοιμάσει (π.χ. 6 ml και 7 ml για δόση 325 mg). Παρασκευάστε την πρώτη φιάλη και χορηγήστε τη δόση πριν από την παρασκευή της δεύτερης φιάλης.
- Κάθε δόση πρέπει να χορηγείται εντός 15 λεπτών από την παρασκευή του φαρμάκου.

Οδηγίες για την ανασύσταση της κόνεως Ojmda για πόσιμο εναιώρημα

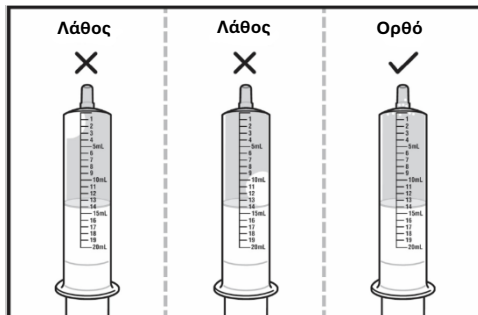
Σημείωση: εάν απαιτούνται περισσότερες από μία φιάλες για τη συνταγογραφούμενη δόση, οι φιάλες πρέπει να ανασυσταθούν μία προς μία. Μοιράστε τη δόση όσο το δυνατόν πιο ομοιόμορφα μεταξύ των φιαλών που έχετε προετοιμάσει.

Αυτή η διαδικασία πρέπει να εκτελείται σε καθαρή και επίπεδη επιφάνεια εργασίας με καθαρά χέρια.
Βήμα 1: Γεμίστε ένα ποτήρι με νερό σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι τη μέση. **Μην χρησιμοποιείτε κρύο νερό.**

Βήμα 2: Τραβήξτε το έμβολο της σύριγγας από στόματος χορήγησης για να αναρροφήσετε νερό ακριβώς μέχρι τη σήμανση των 14 ml.

Βήμα 3: Γυρίστε την άκρη της σύριγγας από στόματος χορήγησης προς τα πάνω και ελέγξτε αν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα. Εάν εμφανιστούν μεγάλες φυσαλίδες αέρα στη σύριγγα από στόματος χορήγησης, σπρώξτε το νερό πίσω στο ποτήρι και στη συνέχεια αναρροφήστε ξανά το νερό μέχρι τη σήμανση των **14 ml**. **Επαναλάβετε αυτό το βήμα** μέχρι να μην υπάρχουν μεγάλες φυσαλίδες αέρα. Οι μικρές φυσαλίδες αέρα είναι εντάξει (βλ. Εικόνα 1)

Εικόνα 1

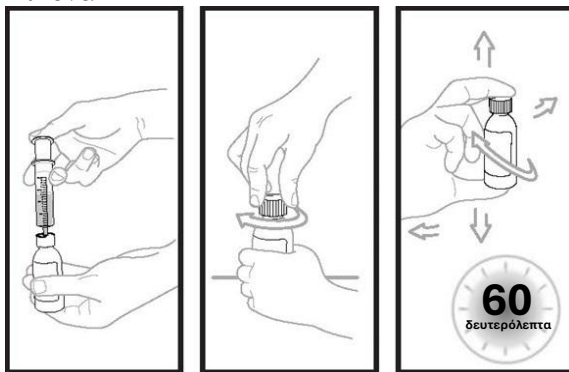


Βήμα 4: Ανοίξτε τη φιάλη με την κόνι πιέζοντας σταθερά το πόμα και γυρίζοντάς το προς τα αριστερά (αριστερόστροφα). Μην χρησιμοποιείτε το προϊόν εάν η φιάλη είναι σπασμένη, κατεστραμμένη ή εάν η σφράγιση ασφαλείας κάτω από το πόμα είναι σπασμένη ή λείπει. **Μην απορρίψετε το πόμα.**

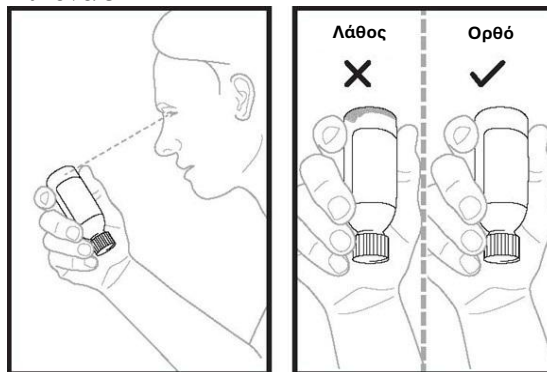
Βήμα 5: Χρησιμοποιώντας τη σύριγγα από στόματος χορήγησης, εγχύστε ακριβώς 14 ml νερού στη φιάλη (βλ. Εικόνα 2). Αμέσως μετά, επανατοποθετήστε το πόμα στη φιάλη πιέζοντας προς τα κάτω και στρίβοντας το προς τα δεξιά (δεξιόστροφα). Ανακινήστε καλά τη φιάλη για 60 δευτερόλεπτα προς όλες τις κατευθύνσεις.

Αναποδογυρίστε τη φιάλη για να ελέγξετε αν έχει κολλήσει κόνι στο εσωτερικό της (βλ. Εικόνα 3). Εάν εξακολουθείτε να βλέπετε κόνι στη φιάλη, συνεχίστε να την ανακινείτε για άλλα 15 δευτερόλεπτα μέχρι να μην βλέπετε πλέον κόνι στο εσωτερικό της. **Μην ανακινείτε τη φιάλη για περισσότερο από 2 λεπτά συνολικά.** Εάν εξακολουθείτε να βλέπετε κόνι στη φιάλη, ζητήστε μία καινούργια φιάλη.

Εικόνα 2



Εικόνα 3



Βήμα 6: Αναποδογυρίστε ξανά τη φιάλη και ανακινήστε τη για 30 δευτερόλεπτα (βλ. Εικόνα 4).

Αφαιρέστε το πόμα και βεβαιωθείτε ότι δεν έχουν κολλήσει στερεά στο λαιμό της φιάλης. Εάν δείτε στερεά στο λαιμό της φιάλης κατά την αφαίρεση του πόματος, ξανακλείστε τη φιάλη, αναποδογυρίστε τη και ανακινήστε τη για επιπλέον 15 δευτερόλεπτα.

Αφήστε τη φιάλη να σταθεί για 60 δευτερόλεπτα, ώστε να κατακαθήσει το μεγαλύτερο μέρος του αφρού. Σημείωση: Ο αφρός στη φιάλη θα μειώσει την ποσότητα του Ojema για πόσιμο εναιώρημα.

Εικόνα 4



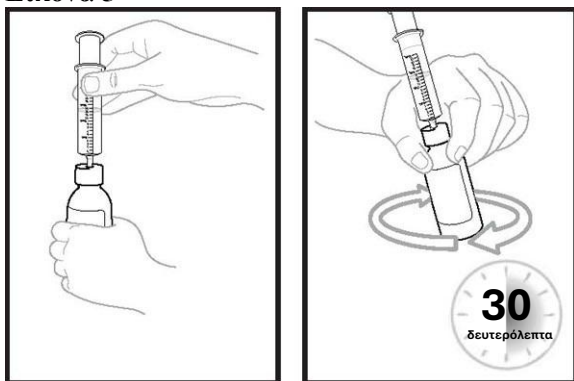
Βήμα 7: Εισάγετε σταθερά τον προσαρμογέα της φιάλης στη φιάλη, πιέζοντάς τον σφιχτά στο πάνω μέρος της φιάλης. Το άνω άκρο του προσαρμογέα φιάλης πρέπει να είναι στο ίδιο επίπεδο με το πόμα της φιάλης.

Μην αφαιρείτε τον προσαρμογέα φιάλης μετά την εισαγωγή του στη φιάλη.

Βήμα 8: Ελέγξτε τη συνταγογραφούμενη δόση σε χιλιοστόλιτρα (ml). Αναρροφήστε αέρα στη σύριγγα από στόματος χορήγησης τραβώντας το έμβολο προς τα έξω μέχρι να φτάσετε στη συνταγογραφημένη δόση.

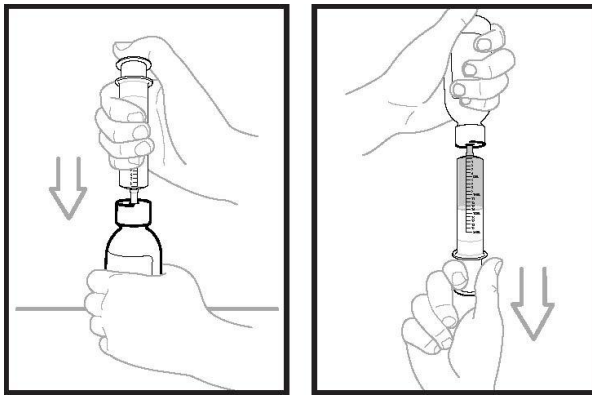
Βήμα 9: Εισάγετε την άκρη της σύριγγας από στόματος χορήγησης στον προσαρμογέα φιάλης. Η άκρη της σύριγγας από στόματος χορήγησης πρέπει να ταιριάζει καλά στην οπή του προσαρμογέα φιάλης. Με τη σύριγγα από στόματος χορήγησης στη θέση της και κρατώντας τη φιάλη στο σημείο όπου η άκρη της σύριγγας από στόματος χορήγησης εισάγεται στον προσαρμογέα φιάλης, ανακινήστε το πόσιμο εναιώρημα για 30 δευτερόλεπτα (βλ. Εικόνα 5).

Εικόνα 5



Βήμα 10: Εισάγετε τον αέρα από την από στόματος δοσομετρική σύριγγα στη φιάλη (βλ. Εικόνα 6). Κρατήστε την σύριγγα από στόματος χορήγησης στη θέση της και αναποδογυρίστε τη φιάλη. Για να μετρήσετε τη συνταγογραφούμενη δόση, κρατήστε την άκρη της από στόματος δοσομετρικής σύριγγας στραμμένη προς τα πάνω και τραβήξτε προς τα κάτω το έμβολο μέχρι η κορυφή του εμβόλου να ευθυγραμμιστεί με τη συνταγογραφούμενη δόση σε χιλιοστόλιτρα.

Εικόνα 6



Βήμα 11: Ενώ η σύριγγα είναι ακόμα τοποθετημένη στον προσαρμογέα φιάλης, αφαιρέστε τυχόν φυσαλίδες αέρα από τη σύριγγα από στόματος χορήγησης, πιέζοντας απαλά το Ojemda πίσω στη φιάλη και στη συνέχεια τραβώντας ξανά το έμβολο προς τα κάτω για να αντλήσετε τη συνταγογραφούμενη δόση.

Επαναλάβετε αυτό το βήμα μέχρι να δείτε ότι έχουν απομείνει λίγες ή καθόλου φυσαλίδες αέρα ή εάν αντλήσετε λάθος δόση στη σύριγγα από στόματος χορήγησης. Χρησιμοποιήστε μόνο έως 12 ml Ojemda από κάθε φιάλη που έχετε προετοιμάσει.

Βήμα 12: Αφήστε την άκρη της σύριγγας από στόματος χορήγησης στον προσαρμογέα φιάλης και γυρίστε προσεκτικά τη φιάλη σε όρθια θέση. Τοποθετήστε ξανά τη φιάλη σε μια επίπεδη επιφάνεια εργασίας. Αφαιρέστε αργά την άκρη της σύριγγας από στόματος χορήγησης από τον προσαρμογέα φιάλης τραβώντας την απαλά προς τα πάνω. **Το Ojemda είναι έτοιμο για χορήγηση.**

Χορήγηση με τη χρήση σύριγγας από στόματος χορήγησης

Μόλις ετοιμαστεί το εναιώρημα, τοποθετήστε την άκρη της σύριγγας από στόματος χορήγησης προς το εσωτερικό του στόματος, με την άκρη να αγγίζει το εσωτερικό του ενός από τα δύο μάγουλα, και στη συνέχεια πιέστε αργά το φάρμακο στο στόμα πατώντας το έμβολο.

Μην πιέζετε το έμβολο με δύναμη. Αυτό μπορεί να προκαλέσει πνιγμό. Αφήστε το παιδί να καταπιεί, ενώ του χορηγείτε το Ojemda

Χορήγηση με σωλήνα σίτισης

Χρησιμοποιείτε μόνο σωλήνα σίτισης με ελάχιστο μέγεθος 12 French. Ξεπλύνετε τον σωλήνα σίτισης σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή πριν από τη χορήγηση του εναιωρήματος.

Χρησιμοποιήστε μια σύριγγα ENFit για να αντλήσετε το εναιώρημα από τη φιάλη και στη συνέχεια χορηγήστε το εναιώρημα στον σωλήνα σίτισης με έναν προσαρμογέα ENFit. Τέλος, ξεπλύνετε τον σωλήνα σίτισης μετά τη χορήγηση σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Εάν απαιτούνται 2 φιάλες για την προετοιμασία της απαιτούμενης δόσης, επαναλάβετε τα βήματα 1 έως 12 και χορηγήστε αμέσως το υπόλοιπο της δόσης. Φροντίστε να χορηγήσετε ολόκληρη τη δόση του Ojemda.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2025/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activites Du Plateau De Signes
Chemin Departemental 402
Signes 83870
Γαλλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλέπε Παράρτημα I: Περίληψη Χαρακτηριστικών προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,

- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τοβοραφενίβης στην θεραπεία ασθενών ηλικίας 6 μηνών και άνω με παιδιατρικό γλοιώμα χαμηλού βαθμού κακοήθειας (LGG) που φέρει σύντηξη ή αναδιάταξη BRAF ή μετάλλαξη BRAF V600, ο ΚΑΚ θα διεξάγει και θα υποβάλει την τελική έκθεση της τυχαιοποιημένης, παράλληλης, διπλής ομάδας μελέτης φάσης III (FIREFLY-2) για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μονοθεραπείας με τοβοραφενίβη σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία ως πρότυπο θεραπείας (SoC) σε ασθενείς με παιδιατρικό γλοιώμα χαμηλού βαθμού κακοήθειας που φέρουν μια ενεργοποιητική μεταλλαγή του γονιδίου του ταχέως επιταχυνόμενου ινοσαρκώματος (RAF) και χρειάζονται συστηματική θεραπεία πρώτης γραμμής.	30 Απριλίου 2032
Ο ΚΑΚ θα παράξει πρόσθετα PK δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών και θα υποβάλει ένα επικαιροποιημένο PK μοντέλο πληθυσμού που θα ενσωματώνει τα δεδομένα αυτά, συμπεριλαμβανομένης μιας αξιολόγησης της συστηματικής έκθεσης και, εάν είναι απαραίτητο, αναθεωρημένων συστάσεων δοσολογίας για την υποομάδα αυτή των ασθενών.	30 Απριλίου 2032

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΧΑΡΤΟΝΕΝΙΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ojemda 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τοβοραφενίβη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg τοβοραφενίβης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

16 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
24 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ
ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2025/001 16 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/26/2025/002 20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/26/2025/003 24 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ojemda 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΑΜΕΣΟ ΠΕΡΙΕΚΤΗ
BLISTER**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ojemda 100 mg δισκία

τοβοραφενίβη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ipsen Pharma

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΧΑΡΤΟΝΕΝΙΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ojemda 25 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα
τοβοραφενίβη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μετά την ανασύσταση, μία φιάλη πόσιμου εναιωρήματος παρέχει 12 ml τοβοραφενίβης σε συγκέντρωση 25 mg/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα

Περιέχει 1 φιάλη, 1 προσαρμογέα φιάλης, 1 δοσομετρική σύριγγα για απο στόματος χορήγηση.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

Για μία και μόνο χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Χρησιμοποιήστε εντός 15 λεπτών μετά την ανασύσταση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2025/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ojemda 25 mg/ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΑΜΕΣΟ ΠΕΡΙΕΚΤΗ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ojemda 25 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα
τοβοραφενίβη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μετά την ανασύσταση, μία φιάλη πόσιμου εναιωρήματος παρέχει 12 ml τοβοραφενίβης σε συγκέντρωση 25 mg/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα.
Για μία και μόνο χρήση.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Χρησιμοποιήστε εντός 15 λεπτών μετά την ανασύσταση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ipsen Pharma

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2025/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ojemda 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

τοβοραφενίβη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσει το παιδί σας να παίρνει αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με του παιδιού σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια στο παιδί σας, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Οι πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φυλλάδιο απευθύνονται σε εσάς ή στο παιδί σας – ωστόσο, στο φυλλάδιο θα αναγράφεται απλώς «το παιδί σας»

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ojemda και ποιά είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χορηγήσετε το Ojemda
3. Πώς να χορηγήσετε το Ojemda
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ojemda
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και άλλες πληροφορίες

1. Τι είναι το Ojemda και ποια είναι η χρήση του

Το Ojemda περιέχει τη δραστική ουσία τοβοραφενίβη και ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως αναστολείς πρωτεϊνικής κινάσης.

Χρησιμοποιείται σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω για τη θεραπεία του παιδιατρικού γλοιώματος χαμηλού βαθμού κακοήθειας. Πρόκειται για έναν τύπο όγκου του εγκεφάλου που σχηματίζεται στα γλοιακά κύτταρα, τα οποία υποστηρίζουν και προστατεύουν τα νευρικά κύτταρα του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Τα γλοιώματα κατατάσσονται σε βαθμούς από 1 έως 4, οι οποίοι υποδηλώνουν τον βαθμό επιθετικότητας των καρκινικών κυττάρων. Τα γλοιώματα βαθμού 1 και 2 θεωρούνται γλοιώματα χαμηλού βαθμού.

Το Ojemda χρησιμοποιείται σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω, των οποίων ο όγκος στον εγκέφαλο:

- έχει ανωμαλία στο γονίδιο BRAF (σύντηξη ή αναδιάταξη BRAF ή μετάλλαξη BRAF V600) και
- έχει επανέλθει μετά από προηγούμενη θεραπεία ή δεν έχει ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία.

Ο γιατρός θα πραγματοποιήσει μια εξέταση για να βεβαιωθεί ότι το Ojemda είναι κατάλληλο για το παιδί σας πριν ξεκινήσει τη θεραπεία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ojemda

Μην χορηγείτε το Ojemda

- σε περίπτωση αλλεργίας του παιδιού σας στην τοβοραφενίβη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας πριν χορηγήσετε το Ojemda. Ο γιατρός χρειάζεται να γνωρίζει εάν το παιδί σας:

- **έχει προβλήματα αιμορραγίας. Το Ojemda μπορεί να προκαλέσει προβλήματα αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας εντός του όγκου.** Η χρήση φαρμάκων που εμποδίζουν την πήξη του αίματος, όπως αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αυτών των προβλημάτων αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ojemda. Εάν εμφανιστούν προβλήματα αιμορραγίας, ο γιατρός μπορεί να παύσει, να συνεχίσει με μειωμένη δόση ή να διακόψει μόνιμα τη θεραπεία με Ojemda, ανάλογα με τη σοβαρότητα των προβλημάτων. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν το παιδί σας εμφανίσει συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων των:
 - ρινικών αιμορραγιών.
 - πονοκεφάλων.
 - βήχα με αίμα ή θρόμβων αίματος.
 - εμέτου με αίμα ή εμέτου που μοιάζει με κόκκους καφέ.
 - κόκκινων ή μαύρων κοπράνων που μοιάζουν με πίσσα.
 - σύγχυσης.
 - ασαφούς ομιλίας.
 - ζαλάδας.
 - αισθήματος αδυναμίας.
- **έχει δερματικά προβλήματα.** Το Ojemda μπορεί να προκαλέσει εξάνθημα, συμπεριλαμβανομένης της φωτοευαισθησίας (μια κατάσταση στην οποία το δέρμα γίνεται πολύ ευαίσθητο στο ηλιακό φως ή σε άλλες μορφές υπεριώδους ακτινοβολίας και μπορεί να καεί εύκολα). Πρέπει να προσπαθήσετε να αποφύγετε την άμεση έκθεση του παιδιού σας στον ήλιο, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε δερματικές αντιδράσεις. Χρησιμοποιήστε προληπτικά μέτρα όπως αντηλιακό (SPF \geq 50), γυαλιά ηλίου και/ ή προστατευτικό ρουχισμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ojemda. Ο γιατρός μπορεί να παύσει, να μειώσει τη δόση ή να διακόψει μόνιμα τη θεραπεία ανάλογα με τη σοβαρότητα της αντίδρασης. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν το παιδί σας εμφανίσει συμπτώματα συμπεριλαμβανομένων των:
 - εξογκώματων σε αποχρωματισμένες περιοχές του δέρματος.
 - απολέπισης, ερυθρότητας ή ερεθισμού του δέρματος.
 - φυσαλίδων.
 - εξανθήματος.

Τι θα ελέγξει ο γιατρός του παιδιού σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας

- Το παιδί σας θα υποβληθεί σε εξετάσεις αίματος για να ελεγχθεί η λειτουργία του ήπατος πριν από την έναρξη της θεραπείας, ένα μήνα μετά την έναρξη και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ojemda. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το Ojemda μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στο ήπαρ. Εάν συμβεί αυτό, ο γιατρός μπορεί να παύσει ή να διακόψει μόνιμα τη θεραπεία ή να μειώσει τη δόση.
- Ο γιατρός θα παρακολουθεί την ανάπτυξη του παιδιού σας πριν από την έναρξη της θεραπείας, τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά τη διακοπή της θεραπείας. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το Ojemda μπορεί να επιβραδύνει τον ρυθμό ανάπτυξης του παιδιού σας.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 6 μηνών

Το Ojemda δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 μηνών. Δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Ojemda

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν το παιδί σας παίρνει, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρει άλλα φάρμακα πριν την έναρξη της θεραπείας με Ojemda. Αυτό περιλαμβάνει φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή.

Αυτό είναι πολύ σημαντικό, καθώς ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Ojemda ή να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο παιδί σας. Το Ojemda μπορεί επίσης να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων άλλων φαρμάκων.

- γεμφιπροξίλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης και λιπιδίων στο αίμα
- καρβαμαζεπίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη διακοπή των επιληπτικών κρίσεων
- τακρόλιμους: φάρμακο που χρησιμοποιείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού ή για την αποτροπή της απόρριψης ενός μεταμοσχευμένου οργάνου
- αντισύλληψη: εάν χρησιμοποιείτε ορμονικά αντισυλληπτικά από στόματος, πρέπει επίσης να χρησιμοποιείτε μια αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης με φραγμό (βλ. Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα)

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο εάν το παιδί σας παίρνει κάποιο από αυτά τα φάρμακα (η άν δεν είστε σίγουροι). Ο γιατρός μπορεί να αποφασίσει να προσαρμόσει τη δόση.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Κύηση

Αν και αυτό το φάρμακο θα χρησιμοποιείται κυρίως σε μικρά παιδιά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε μεγαλύτερους ασθενείς που είναι σε θέση να συλλάβουν. Αυτή η παράγραφος απευθύνεται σε αυτούς τους ασθενείς

- Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του νοσοκόμου πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Το Ojemda μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό.
- Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της λήψης αυτού του φαρμάκου, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό. Δεδομένα από μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι το Ojemda μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό.

Εάν το παιδί σας μπορεί να μείνει έγκυος, ο γιατρός θα πραγματοποιήσει μια εξέταση πριν ξεκινήσει τη θεραπεία με Ojemda.

Αντισύλληψη

Εάν το παιδί σας μπορεί να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιεί μια αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ojemda και για τουλάχιστον 28 ημέρες μετά την τελευταία δόση του Ojemda.

Οι μέθοδοι αντισύλληψης που περιέχουν ορμόνες (όπως αντισυλληπτικά χάπια, ενέσεις ή επιθέματα) ενδέχεται να μην είναι αποτελεσματικές κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ojemda. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια αποτελεσματική μη ορμονική μέθοδος αντισύλληψης (π.χ. προφυλακτικό) για να αποφευχθεί ο κίνδυνος εγκυμοσύνης κατά τη λήψη του Ojemda. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του νοσοκόμου.

Εάν το αγόρι σας μπορεί να συλλάβει παιδί, θα πρέπει να χρησιμοποιεί αποτελεσματική μη ορμονική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ojemda και για 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του Ojemda.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Ojemda μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα. Το παιδί σας δεν πρέπει να θηλάζει κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συζητήστε με τον γιατρό τον καλύτερο τρόπο για να ταΐζετε το μωρό κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Γονιμότητα

Οι επιδράσεις του Ojemda στη γονιμότητα δεν είναι γνωστές. Αυτό το φάρμακο μπορεί ενδεχομένως να επηρεάσει τη γονιμότητα ανδρών και γυναικών και οι επιδράσεις μπορεί να μην είναι αναστρέψιμες. Οι επιλογές για τη βελτίωση των πιθανοτήτων του παιδιού σας να αποκτήσει παιδιά στο μέλλον θα πρέπει να συζητηθούν με τον γιατρό του παιδιού σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Ojemda μπορεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητα του παιδιού σας να οδηγεί, να κάνει ποδήλατο/ σκούτερ, να χειρίζεται μηχανήματα ή να συμμετέχει σε άλλες δραστηριότητες που απαιτούν εγρήγορση. Εάν το παιδί σας έχει προβλήματα όρασης ή αισθάνεται κουρασμένο ή αδύναμο, ή τα επίπεδα ενέργειας του είναι χαμηλά, θα πρέπει να αποφεύγει τέτοιες δραστηριότητες.

Περιγραφές αυτών των επιδράσεων μπορείτε να βρείτε στην παράγραφο 4.

Συζητήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο εάν έχετε αμφιβολίες για οτιδήποτε. Η ασθένεια, τα συμπτώματα και η θεραπεία του παιδιού σας μπορεί επίσης να επηρεάσουν την ικανότητά του να συμμετέχει σε τέτοιες δραστηριότητες.

Το Ojemda περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 100 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να δώσετε το Ojemda

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό.

Πόσο να δώσετε

Ο γιατρός θα αποφασίσει τη σωστή δόση του Ojemda με βάση το σωματικό μέγεθος του παιδιού σας, συμπεριλαμβανομένου του βάρους και του ύψους του.

Ο γιατρός μπορεί να αποφασίσει ότι το παιδί σας πρέπει να λάβει χαμηλότερη δόση εάν εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η θεραπεία θα συνεχιστεί όσο το παιδί σας ωφελείται από αυτήν και δεν εμφανίζονται μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πώς να το δώσετε

Το παιδί σας πρέπει να καταπίνει τα δισκία ολόκληρα, με νερό. Τα δισκία δεν πρέπει να μασώνται, να κόβονται ή να συνθλίβονται. Εάν το παιδί σας δεν μπορεί να καταπιεί τα δισκία, το Ojemda διατίθεται επίσης σε κόνη για πόσιμο εναιώρημα.

Δώστε το Ojemda μία φορά την εβδομάδα με ή χωρίς τροφή.

Εάν δώσετε μεγαλύτερη δόση Ojemda από την κανονική

Εάν δώσατε μεγαλύτερη ποσότητα Ojemda, **επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο** για συμβουλές. Εάν είναι δυνατόν, δείξτε τους τη συσκευασία του Ojemda και αυτό το φύλλο οδηγιών.

Εάν ξεχάσετε να δώσετε Ojemda

- Εάν η εβδομαδιαία δόση του Ojemda καθυστερήσει κατά 3 ημέρες ή λιγότερο, χορηγήστε την μόλις το θυμηθείτε. Χορηγήστε την επόμενη δόση στο παιδί σας την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα.
- Εάν η δόση του Ojemda καθυστερήσει περισσότερο από 3 ημέρες, παραλείψτε την και χορηγήστε την επόμενη δόση στο παιδί σας την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα.

Εάν το παιδί σας κάνει εμετό αφού πάρει Ojemda

Εάν το παιδί σας κάνει εμετό αμέσως μετά τη λήψη του Ojemda, χορηγήστε του ξανά τη δόση. Εάν δεν είστε σίγουροι εάν θα πρέπει να χορηγήσετε άλλη δόση, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν σταματήσετε να δίνετε Ojemda

Δώστε το Ojemda για όσο διάστημα συνιστά ο γιατρός. Μην διακόψετε τη χορήγηση, εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός.

Εάν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Διακόψτε τη χρήση αυτού του φαρμάκου και ζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια εάν το παιδί σας εμφανίσει κάποιο από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- Σοβαρή αιμορραγία, όπως ρινορραγία που δεν σταματά.
- Σημεία αιμορραγίας όγκου, όπως ξαφνικό μυρμήγκιασμα, αδυναμία, μούδιασμα ή ξαφνικός και σοβαρός πονοκέφαλος, ναυτία ή έμετος, σύγχυση ή δυσκολία στην ομιλία.
- Εξάνθημα, ακμή, απολέπιση, ερυθρότητα του δέρματος ή ερεθισμός, εξογκώματα ή μικροσκοπικά θηλώματα, φουσκάλες. Αυτά μπορεί να είναι σημεία σοβαρών δερματικών εξανθημάτων.
- Ηλιακό έγκαυμα μετά από έκθεση στον ήλιο. Συνιστάται η λήψη προληπτικών μέτρων κατά της έκθεσης στο φως, όπως η χρήση αντηλιακού (SPF \geq 50), γυαλιών ηλίου και/ή προστατευτικού ρουχισμού.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- Αλλαγές στο χρώμα των μαλλιών
- Κόπωση (κούραση)
- Χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων που μπορούν να προκαλέσουν κόπωση και χλωμό δέρμα (αναιμία)
- Αυξημένα επίπεδα ενζύμων (αύξηση της φωσφοκινάσης κρεατινίνης στο αίμα), ενός ενζύμου που απελευθερώνεται στο αίμα όταν οι μύες έχουν υποστεί βλάβη
- Τάση για εμετό (έμετος)
- Χαμηλά επίπεδα φωσφορικού άλατος στο αίμα (υποφωσφαταιμία)
- Πονοκέφαλος
- Ξηρό δέρμα
- Πυρετός (πυρεξία)
- Αργή ανάπτυξη (καθυστέρηση ανάπτυξης)
- Ακμή
- Αύξηση των επιπέδων ενζύμων που βρίσκονται στο ήπαρ του παιδιού σας (αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης)
- Αύξηση των επιπέδων ενζύμων (αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης στο αίμα), η οποία μπορεί να υποδηλώνει ότι το παιδί σας έχει κάποιο είδος βλάβης στους ιστούς.
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- Δυσκοιλιότητα
- Λοίμωξη της μύτης και του λαιμού (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος)
- Οίδημα
- Λοίμωξη του νυχιού (παρωνυχία)
- Μειωμένη όρεξη
- Πόνος στην κοιλιά (κοιλιακός πόνος)
- Χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (υποκαλιαιμία)
- Φλεγμονή του βλεννογόνου του στόματος (στοματίτιδα)
- Κνησμός του δέρματος (κνησμός)
- Διάρροια
- Απώλεια βάρους (μείωση βάρους)
- Αύξηση των επιπέδων των ενζύμων που βρίσκονται στο ήπαρ του παιδιού σας (αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης)
- Πόνος στα πόδια και τα χέρια (πόνος στα άκρα)
- Αλλαγές στο χρώμα του δέρματος (αποχρωματισμός του δέρματος)
- Τριχόπτωση (αλωπεκία)
- Μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- Μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων
- Αύξηση των επιπέδων ενός προϊόντος διάσπασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αύξηση της χολερυθρίνης στο αίμα)
- Χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης στο αίμα (υποαλβουμιναιμία)
- Χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα
- Πόνος στις αρθρώσεις
- Ικκή λοίμωξη
- Μείωση αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων
- Ερυθρότητα του δέρματος (εξάψεις)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Αύξηση του αριθμού των ηωσινοφίλων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων
- Φλεγμονή των βλεφάρων (βλεφαρίτιδα)
- Ξηροφθαλμία

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ojemda

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά τη “ΛΗΞΗ”. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ojemda

- Η δραστική ουσία είναι το τοβοραφενίβη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg τοβοραφενίβης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο, κοποβιδόνη, κροσκαρμελλόζη νατρίου, στεατικό μαγνήσιο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη.
Επικάλυψη με λεπτό υμένιο: υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη, διοξείδιο του τιτανίου, κίτρινο οξείδιο του σιδήρου, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 100 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Εμφάνιση του Ojemda και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα δισκία Ojemda 100 mg είναι πορτοκαλί, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με την ένδειξη «100» στη μία πλευρά και «D101» στην αντίθετη πλευρά. Διατίθενται σε κυψέλες των 4, 5 ή 6 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Κάθε κουτί περιέχει 16, 20 ή 24 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Γαλλία

Παρασκευαστής

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activites Du Plateau De Signes,
Chemin Departemental 402
Signes 83870
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV
België /Belgique/Belgien
Τél/Tel: + 32 9 243 96 00

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o.
Tel: + 420 242 481 821

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Magyarország

IPSEN Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 555 5930

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Deutschland
Tel.: +49 89 2620 432 89

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V.
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 653 68 00

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Tel: + 351 21 412 3550

España

Ipsen Pharma, S.A.U.
Tel: + 34 936 858 100

România

Ipsen Pharma România SRL
Tel: + 40 21 231 27 20

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Hrvatska

Bausch Health Poland sp. z o.o. podružnica Zagreb
Tel: +385 1 6700 750

Slovenská republika

Ipsen Pharma, organizačná zložka
Tel: + 420 242 481 821

Ireland

Ipsen Pharmaceuticals Limited

Tel: + 44 (0)1753 62 77 77

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/YYYY

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu> . Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ojemda 25 mg/ml κόκκους για πόσιμο εναιώρημα τοβοραφενίβη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσει το παιδί σας να παίρνει αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Οι πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φυλλάδιο απευθύνονται σε εσάς ή στο παιδί σας – ωστόσο, στο φυλλάδιο θα αναγράφεται απλώς «το παιδί σας»

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ojemda και ποιά είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χορηγήσετε το Ojemda
3. Πώς να χορηγήσετε το Ojemda
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ojemda
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και άλλες πληροφορίες

1. Τι είναι το Ojemda και ποια είναι η χρήση του

Το Ojemda περιέχει τη δραστική ουσία τοβοραφενίβη και ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως αναστολείς πρωτεϊνικής κινάσης.

Χρησιμοποιείται σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω για τη θεραπεία του παιδιατρικού γλοιώματος χαμηλού βαθμού. Πρόκειται για έναν τύπο όγκου του εγκεφάλου που σχηματίζεται στα γλοιακά κύτταρα, τα οποία υποστηρίζουν και προστατεύουν τα νευρικά κύτταρα του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Τα γλοιώματα κατατάσσονται σε βαθμούς από 1 έως 4, οι οποίοι υποδηλώνουν τον βαθμό επιθετικότητας των καρκινικών κυττάρων. Τα γλοιώματα βαθμού 1 και 2 θεωρούνται γλοιώματα χαμηλού βαθμού.

Το Ojemda χρησιμοποιείται σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω, των οποίων ο όγκος στον εγκέφαλο:

- έχει ανωμαλία στο γονίδιο BRAF (σύντηξη ή αναδιάταξη BRAF ή μετάλλαξη BRAF V600) και
- έχει επανέλθει μετά από προηγούμενη θεραπεία ή δεν έχει ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία.

Ο γιατρός θα πραγματοποιήσει μια εξέταση για να βεβαιωθεί ότι το Ojemda είναι κατάλληλο για το παιδί σας πριν ξεκινήσει τη θεραπεία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ojemda

Μην χορηγείτε το Ojemda

- σε περίπτωση αλλεργίας του παιδιού σας στην τοβοραφενίβη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας πριν χορηγήσετε το Ojemda. Ο γιατρός χρειάζεται να γνωρίζει εάν το παιδί σας:

- **έχει προβλήματα αιμορραγίας. Το Ojemda μπορεί να προκαλέσει προβλήματα αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας εντός του όγκου.** Η χρήση φαρμάκων που εμποδίζουν την πήξη του αίματος, όπως αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αυτών των προβλημάτων αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ojemda. Εάν εμφανιστούν προβλήματα αιμορραγίας, ο γιατρός μπορεί να παύσει, να συνεχίσει με μειωμένη δόση ή να διακόψει μόνιμα τη θεραπεία με Ojemda, ανάλογα με τη σοβαρότητα των προβλημάτων. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν το παιδί σας εμφανίσει συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων των:
 - ρινικών αιμορραγιών.
 - πονοκεφάλων.
 - βήχα με αίμα ή θρόμβων αίματος.
 - εμέτου με αίμα ή εμέτου που μοιάζει με κόκκους καφέ.
 - κόκκινων ή μαύρων κοπράνων που μοιάζουν με πίσσα.
 - σύγχυσης.
 - ασαφούς ομιλίας.
 - ζαλάδας.
 - αισθήματος αδυναμίας.
- **έχει δερματικά προβλήματα.** Το Ojemda μπορεί να προκαλέσει εξάνθημα, συμπεριλαμβανομένης της φωτοευαισθησίας (μια κατάσταση στην οποία το δέρμα γίνεται πολύ ευαίσθητο στο ηλιακό φως ή σε άλλες μορφές υπεριώδους ακτινοβολίας και μπορεί να καεί εύκολα). Πρέπει να προσπαθήσετε να αποφύγετε την άμεση έκθεση του παιδιού σας στον ήλιο, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε δερματικές αντιδράσεις. Χρησιμοποιήστε προληπτικά μέτρα όπως αντηλιακό (SPF \geq 50), γυαλιά ηλίου και/ ή προστατευτικό ρουχισμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ojemda. Ο γιατρός μπορεί να παύσει, να μειώσει τη δόση ή να διακόψει μόνιμα τη θεραπεία ανάλογα με τη σοβαρότητα της αντίδρασης. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν το παιδί σας εμφανίσει συμπτώματα συμπεριλαμβανομένων των:
 - εξογκώματων σε αποχρωματισμένες περιοχές του δέρματος.
 - απολέπισης, ερυθρότητας ή ερεθισμού του δέρματος.
 - φυσαλίδων.
 - εξανθήματος.

Τι θα ελέγξει ο γιατρός του παιδιού σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας

- Το παιδί σας θα υποβληθεί σε εξετάσεις αίματος για να ελεγχθεί η λειτουργία του ήπατος πριν από την έναρξη της θεραπείας, ένα μήνα μετά την έναρξη και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ojemda. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το Ojemda μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στο ήπαρ. Εάν συμβεί αυτό, ο γιατρός μπορεί να παύσει ή να διακόψει μόνιμα τη θεραπεία ή να μειώσει τη δόση.
- Ο γιατρός θα παρακολουθεί την ανάπτυξη του παιδιού σας πριν από την έναρξη της θεραπείας, τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά τη διακοπή της θεραπείας. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το Ojemda μπορεί να επιβραδύνει τον ρυθμό ανάπτυξης του παιδιού σας.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 6 μηνών

Το Ojemda δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 μηνών. Δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Ojemda

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν το παιδί σας παίρνει, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρει άλλα φάρμακα πριν την έναρξη της θεραπείας με Ojemda. Αυτό περιλαμβάνει φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή.

Αυτό είναι πολύ σημαντικό, καθώς ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Ojemda ή να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο παιδί σας. Το Ojemda μπορεί επίσης να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων άλλων φαρμάκων.

- γεμφιπροζίλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης και λιπιδίων στο αίμα
- καρβαμαζεπίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη διακοπή των επιληπτικών κρίσεων
- τακρόλιμους: φάρμακο που χρησιμοποιείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού ή για την αποτροπή της απόρριψης ενός μεταμοσχευμένου οργάνου
- αντισύλληψη: εάν χρησιμοποιείτε ορμονικά αντισυλληπτικά από του στόματος, πρέπει επίσης να χρησιμοποιείτε μια αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης με φραγμό (βλ. Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα)

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο εάν το παιδί σας παίρνει κάποιο από αυτά τα φάρμακα (η άν δεν είστε σίγουροι). Ο γιατρός μπορεί να αποφασίσει να προσαρμόσει τη δόση.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Κύηση

Αν και αυτό το φάρμακο θα χρησιμοποιείται κυρίως σε μικρά παιδιά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε μεγαλύτερους ασθενείς που είναι σε θέση να συλλάβουν. Αυτή η παράγραφος απευθύνεται σε αυτούς τους ασθενείς

- Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του νοσοκόμου πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Το Ojemda μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό.
- Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της λήψης αυτού του φαρμάκου, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό. Δεδομένα από μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι το Ojemda μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό.

Εάν το παιδί σας μπορεί να μείνει έγκυος, ο γιατρός θα πραγματοποιήσει μια εξέταση πριν ξεκινήσει τη θεραπεία με Ojemda.

Αντισύλληψη

Εάν το παιδί σας μπορεί να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιεί μια αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ojemda και για τουλάχιστον 28 ημέρες μετά την τελευταία δόση του Ojemda.

Οι μέθοδοι αντισύλληψης που περιέχουν ορμόνες (όπως αντισυλληπτικά χάπια, ενέσεις ή επιθέματα) ενδέχεται να μην είναι αποτελεσματικές κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ojemda. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια αποτελεσματική μη ορμονική μέθοδος αντισύλληψης (π.χ. προφυλακτικό) για να αποφευχθεί ο κίνδυνος εγκυμοσύνης κατά τη λήψη του Ojemda. Ζητήστε τη συμβουλή γιατρού ή νοσοκόμου.

Εάν το αγόρι σας μπορεί να συλλάβει παιδί, θα πρέπει να χρησιμοποιεί αποτελεσματική μη ορμονική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ojemda και για 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του Ojemda.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Ojemda μπορεί να μεταδοθεί στο μητρικό γάλα. Το παιδί σας δεν πρέπει να θηλάζει κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συζητήστε με τον γιατρό τον καλύτερο τρόπο για να ταΐζετε το μωρό σας κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Γονιμότητα

Οι επιδράσεις του Ojemda στη γονιμότητα δεν είναι γνωστές. Αυτό το φάρμακο μπορεί ενδεχομένως να επηρεάσει τη γονιμότητα ανδρών και γυναικών και οι επιδράσεις μπορεί να μην είναι αναστρέψιμες. Οι επιλογές για τη βελτίωση των πιθανοτήτων του παιδιού σας να αποκτήσει παιδιά στο μέλλον θα πρέπει να συζητηθούν με τον γιατρό του παιδιού σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Ojemda μπορεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητα του παιδιού σας να οδηγεί, να κάνει ποδήλατο/ σκούτερ, να χειρίζεται μηχανήματα ή να συμμετέχει σε άλλες δραστηριότητες που απαιτούν εγρήγορση. Εάν το παιδί σας έχει προβλήματα όρασης ή αισθάνεται κουρασμένο ή αδύναμο, ή τα επίπεδα ενέργειας του είναι χαμηλά, θα πρέπει να αποφεύγει τέτοιες δραστηριότητες.

Περιγραφές αυτών των επιδράσεων μπορείτε να βρείτε στην παράγραφο 4.

Συζητήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο εάν έχετε αμφιβολίες για οτιδήποτε. Η ασθένεια, τα συμπτώματα και η θεραπεία του παιδιού σας μπορεί επίσης να επηρεάσουν την ικανότητά του να συμμετέχει σε τέτοιες δραστηριότητες.

Το Ojemda περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιάλη κόνεως για πόσιμο εναιώρημα, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να δώσετε το Ojemda

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό.

Πόσο να δώσετε

Ο γιατρός θα αποφασίσει τη σωστή δόση του Ojemda με βάση το σωματικό μέγεθος του παιδιού σας, συμπεριλαμβανομένου του βάρους και του ύψους του.

Ο γιατρός μπορεί να αποφασίσει ότι το παιδί σας πρέπει να λάβει χαμηλότερη δόση εάν εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η θεραπεία θα συνεχιστεί όσο το παιδί σας ωφελείται από αυτήν και δεν εμφανίζονται μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πώς να το δώσετε

Διαβάστε τις οδηγίες χρήσης στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών για λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο προετοιμασίας και χορήγησης της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα.

Χορηγείτε το Ojemda μία φορά την εβδομάδα με ή χωρίς τροφή.

Εάν δώσετε μεγαλύτερη δόση Ojemda από την κανονική

Εάν δώσατε μεγαλύτερη ποσότητα Ojemda, **επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο** για συμβουλές. Εάν είναι δυνατόν, δείξτε τους τη συσκευασία του Ojemda και αυτό το φύλλο οδηγιών.

Εάν ξεχάσετε να δώσετε Ojemda

- Εάν η εβδομαδιαία δόση του Ojemda καθυστερήσει κατά 3 ημέρες ή λιγότερο, χορηγήστε την μόλις το θυμηθείτε. Χορηγήστε την επόμενη δόση στο παιδί σας την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα.
- Εάν η δόση του Ojemda καθυστερήσει περισσότερο από 3 ημέρες, παραλείψτε την και χορηγήστε την επόμενη δόση στο παιδί σας την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα.

Εάν το παιδί σας κάνει εμετό αφού πάρει Ojemda

Εάν το παιδί σας κάνει εμετό αμέσως μετά τη λήψη του Ojemda, χορηγήστε του ξανά τη δόση. Εάν δεν είστε σίγουροι εάν θα πρέπει να χορηγήσετε άλλη δόση, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν σταματήσετε να δίνετε Ojemda

Δώστε το Ojemda για όσο διάστημα συνιστά ο γιατρός. Μην διακόψετε τη χορήγηση, εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός.

Εάν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Δακόψτε τη χρήση αυτού του φαρμάκου και ζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια εάν το παιδί σας εμφανίσει κάποιο από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- Σοβαρή αιμορραγία, όπως ρινορραγία που δεν σταματά.
- Σημεία αιμορραγίας όγκου, όπως ξαφνικό μυρμήγκιασμα, αδυναμία, μούδιασμα ή ξαφνικός και σοβαρός πονοκέφαλος, ναυτία ή έμετος, σύγχυση ή δυσκολία στην ομιλία.
- Εξάνθημα, ακμή, απολέπιση, ερυθρότητα του δέρματος ή ερεθισμός, εξογκώματα ή μικροσκοπικά θηλώματα, φουσκάλες. Αυτά μπορεί να είναι σημεία σοβαρών δερματικών εξανθημάτων.
- Ηλιακό έγκαυμα μετά από έκθεση στον ήλιο. Συνιστάται η λήψη προληπτικών μέτρων κατά της έκθεσης στο φως, όπως η χρήση αντηλιακού (SPF \geq 50), γυαλιών ηλίου και/ ή προστατευτικού ρουχισμού.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- Αλλαγές στο χρώμα των μαλλιών
- Κόπωση (κούραση)
- Χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων που μπορούν να προκαλέσουν κόπωση και χλωμό δέρμα (αναιμία)
- Αυξημένα επίπεδα ενζύμων (αύξηση της φωσφοκινάσης κρεατινίνης στο αίμα), ενός ενζύμου που απελευθερώνεται στο αίμα όταν οι μύες έχουν υποστεί βλάβη
- Τάση για εμετό (έμετος)
- Χαμηλά επίπεδα φωσφορικού άλατος στο αίμα (υποφωσφαταιμία)
- Πονοκέφαλος
- Ξηρό δέρμα
- Πυρετός (πυρεξία)
- Αργή ανάπτυξη (καθυστέρηση ανάπτυξης)
- Ακμή
- Αύξηση των επιπέδων ενζύμων που βρίσκονται στο ήπαρ του παιδιού σας (αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης)
- Αύξηση των επιπέδων ενζύμων (αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης στο αίμα), η οποία μπορεί να υποδηλώνει ότι το παιδί σας έχει κάποιο είδος βλάβης στους ιστούς.
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- Δυσκοιλιότητα
- Λοίμωξη της μύτης και του λαιμού (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος)
- Οίδημα
- Λοίμωξη του νυχιού (παρωνυχία)
- Μειωμένη όρεξη
- Πόνος στην κοιλιά (κοιλιακός πόνος)
- Χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (υποκαλιαιμία)
- Φλεγμονή του βλεννογόνου του στόματος (στοματίτιδα)
- Κνησμός του δέρματος (κνησμός)
- Διάρροια
- Απώλεια βάρους (μείωση βάρους)
- Αύξηση των επιπέδων των ενζύμων που βρίσκονται στο ήπαρ του παιδιού σας (αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης)
- Πόνος στα πόδια και τα χέρια (πόνος στα άκρα)
- Αλλαγές στο χρώμα του δέρματος (αποχρωματισμός του δέρματος)
- Τριχόπτωση (αλωπεκία)
- Μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- Μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων
- Αύξηση των επιπέδων ενός προϊόντος διάσπασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αύξηση της χολερυθρίνης στο αίμα)
- Χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης στο αίμα (υποαλβουμιναιμία)
- Χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα
- Πόνος στις αρθρώσεις
- Ικκή λοίμωξη
- Μείωση αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων
- Ερυθρότητα του δέρματος (εξάψεις)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Αύξηση του αριθμού των ηωσινοφίλων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων
- Φλεγμονή των βλεφάρων (βλεφαρίτιδα)
- Ξηροφθαλμία

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. How to store Ojemda

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα της φιάλης και στο κουτί μετά τη “ΛΗΞΗ”. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης. Το εναιώρημα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 15 λεπτών μετά την ανασύσταση.

Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν η σφράγιση ασφαλείας κάτω από το πώμα της φιάλης είναι σπασμένη ή λείπει.

Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία είναι κατεστραμμένη ή παρουσιάζει σημάδια παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ojemda

- Η δραστική ουσία είναι η τοβοραφενίβη. Μία φιάλη περιέχει 300 mg τοβοραφενίβης. Μετά την ανασύσταση, μία φιάλη πόσιμου εναιωρήματος παρέχει ml τοβοραφενίβης σε συγκέντρωση 25 mg/ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι: κοποβιδόνη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μαννιτόλη (E421), λαουρυλοθειϊκό νάτριο, σιμεθικόνη, μαλτοδεξτρίνη, κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο, κόνις ουκραλόζης, τεχνητή γεύση φράουλας (περιέχει μαλτοδεξτρίνη, τριακετίνη, τεχνητή γεύση)

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιάλη, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Εμφάνιση του Ojemda και περιεχόμενα της συσκευασίας

Η κόνις Ojemda για πόσιμο εναιώρημα 25 mg/ml είναι μια λευκή έως υπόλευκη κόνις σε διαφανή γυάλινη φιάλη, συσκευασμένη μαζί με ένα προσαρμογέα φιάλης και μια σύριγγα δόσης 20 ml. Κάθε ml ανασυσταθείσας κόνεως Ojemda για πόσιμο εναιώρημα με γεύση φράουλα, περιέχει 25 mg τοβοραφενίβης. Μετά την ανασύσταση, μία φιάλη πόσιμου εναιωρήματος παρέχει 300 mg σε 12 ml τοβοραφενίβης σε συγκέντρωση 25 mg/ml.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Ipsen Pharma

70 rue Balard

75015 Paris

Γαλλία

Παρασκευαστής

Ipsen Pharma Biotech

Parc d'Activites Du Plateau De Signes,

Chemin Departemental 402

Signes 83870

Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 9 243 96 00

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o.
Tel: + 420 242 481 821

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Magyarország

IPSEN Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 555 5930

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Deutschland
Tel.: +49 89 2620 432 89

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V.
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 653 68 00

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Tel: + 351 21 412 3550

España

Ipsen Pharma, S.A.U.
Tel: + 34 936 858 100

România

Ipsen Pharma România SRL
Tel: + 40 21 231 27 20

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Hrvatska

Bausch Health Poland sp. z o.o. podružnica Zagreb
Tel: +385 1 6700 750

Slovenská republika

Ipsen Pharma, organizačná zložka
Tel: + 420 242 481 821

Ireland

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/YYYY

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

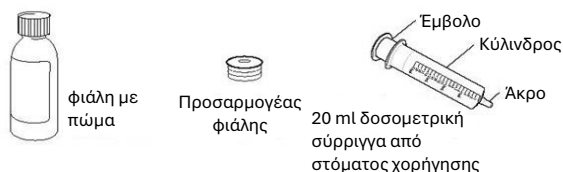
Διαβάστε πρώτα το φύλλο οδηγιών πριν διαβάσετε τις παρούσες Οδηγίες Χρήσης.

Αυτές οι Οδηγίες Χρήσης περιέχουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο προετοιμασίας, μέτρησης και χορήγησης μιας δόσης Ojemda 25 mg/ml κόνεως για πόσιμο εναιώρημα.

- Διαβάστε προσεκτικά τις παρούσες Οδηγίες Χρήσης πριν προετοιμάσετε, μετρήσετε και χορηγήσετε μια δόση Ojemda για πρώτη φορά, καθώς και κάθε φορά που ανανεώνετε τη συνταγή, καθώς ενδέχεται να υπάρχουν νέες πληροφορίες. Οι πληροφορίες αυτές δεν αντικαθιστούν τη συζήτηση με τον γιατρό σχετικά με τη φαρμακευτική αγωγή ή την κατάσταση του παιδιού σας.
- Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός θα σας δείξει πώς να προετοιμάζετε, να μετράτε και να χορηγείτε σωστά μια δόση Ojemda. Συζητήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό εάν έχετε απορίες.
- Χορηγήστε το Ojemda ακριβώς όπως σας έχει υποδείξει ο γιατρός.
- Θα λάβετε το Ojemda σε ένα κουτί που περιέχει μία φιάλη με κόνι, μια σύριγγα από στόματος χορήγησης 20 ml και έναν προσαρμογέα φιάλης. Εάν δεν έχετε ένα ή περισσότερα από αυτά τα είδη, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η φιάλη είναι κατασκευασμένη από γυαλί. Μην χρησιμοποιείτε τη φιάλη εάν είναι σπασμένη ή κατεστραμμένη. Μην χρησιμοποιείτε το Ojemda εάν η σφράγιση ασφαλείας κάτω από το πώμα είναι σπασμένη ή λείπει. Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό για μία νέα φιάλη.
- Μην χρησιμοποιείτε το Ojemda μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο φιαλίδιο και στο κουτί μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό σας εάν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης.
- Χρησιμοποιείτε μόνο νερό σε θερμοκρασία δωματίου για την παρασκευή του Ojemda.
- Κάθε δόση πρέπει να χορηγείται εντός 15 λεπτών από την παρασκευή του φαρμάκου.
- Κάθε φιάλη, προσαρμογέας φιάλης και σύριγγα του Ojemda προορίζονται για μία και μόνο χρήση.
- Φυλάσσετε τη φιάλη, τον προσαρμογέα φιάλης και τη σύριγγα μακριά από παιδιά.

Ετοιμάστε τα ακόλουθα υλικά:

Περιλαμβάνονται στο κουτί:



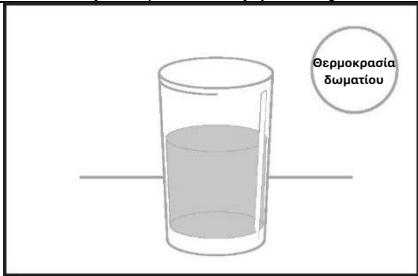
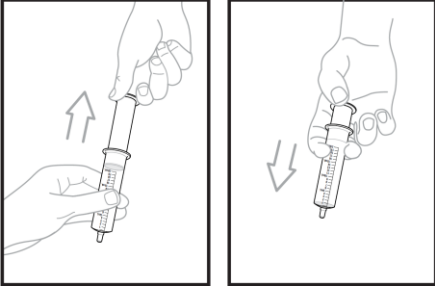
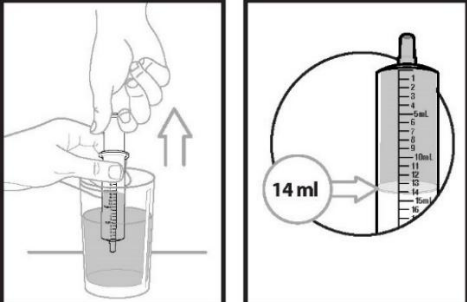
Δεν περιλαμβάνονται στο κουτί:

- 1 άδειο καθαρό ποτήρι
- νερό σε θερμοκρασία δωματίου (15 έως 30 °C)
- σύριγγα ENFit και προσαρμογέα ENFit (εάν παίρνετε ή χορηγείτε κόνι)

Χρησιμοποιείτε πάντα τη σύριγγα από στόματος χορήγησης που παρέχεται για να βεβαιωθείτε ότι μετράτε σωστά τη συνταγογραφημένη δόση. Η σύριγγα από στόματος χορήγησης των 20 ml φέρει ενδείξεις για να σας βοηθήσει να μετρήσετε σωστά τη συνταγογραφούμενη δόση του Ojemda. Ο κύλινδρος της σύριγγας χορήγησης από στόματος φέρει ενδείξεις σε χιλιοστόλιτρα (ml).

Σημείωση: Η συνταγογραφούμενη δόση του Ojemda μπορεί να απαιτεί την προετοιμασία 2 φιαλών κόνεως. Εάν απαιτούνται 2 φιάλες:

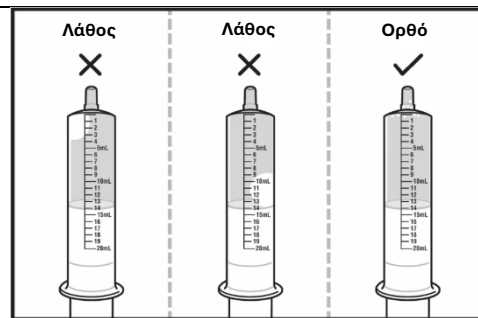
- ο προσθέστε πάντα ακριβώς 14 ml νερού σε θερμοκρασία δωματίου σε κάθε φιάλη και
 - ο προετοιμάστε και χορηγήστε τη δόση του Ojemda από την πρώτη φιάλη και, στη συνέχεια, επαναλάβετε τα ίδια βήματα για να προετοιμάσετε και να χορηγήσετε τη δόση του Ojemda από τη δεύτερη φιάλη.
- Το Ojemda μπορεί να χορηγηθεί από στόματος χρησιμοποιώντας τη σύριγγα από στόματος χορήγησης των 20 ml ή μέσω σωλήνα σίτισης με **ελάχιστο** μέγεθος 12 French χρησιμοποιώντας σύριγγα ENFit.
 - ο Εάν χορηγείτε το Ojemda **από στόματος**, ακολουθήστε την Ενότητα A, **Βήματα 1 έως 19**.
 - ο Εάν χορηγείτε το Ojemda **μέσω σωλήνα σίτισης**, ακολουθήστε την Ενότητα B, **Βήματα 20 έως 25**.

ΕΝΟΤΗΤΑ Α: ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΕΣΩ ΣΥΡΙΓΓΑΣ ΓΙΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗ	
Βήμα 1. Πλύνετε και στεγνώστε τα χέρια σας πριν από την προετοιμασία, τη μέτρηση και τη χορήγηση μιας δόσης Ojemda.	
Βήμα 2. Τοποθετήστε τα αναλώσιμα σας σε μια καθαρή, επίπεδη επιφάνεια εργασίας.	
Βήμα 3. Γεμίστε ένα φλιτζάνι μέχρι τη μέση με νερό σε θερμοκρασία δωματίου (περίπου 15°C έως 30°C). Μην χρησιμοποιείτε κρύο νερό.	
Βήμα 4. Αφαιρέστε τον αέρα από τη δοσομετρική σύριγγα από στόματος χορήγησης. Τραβήξτε το έμβολο της δοσομετρικής σύριγγας από στόματος χορήγησης προς τα πάνω όσο το δυνατόν περισσότερο και στη συνέχεια πιέστε το έμβολο της δοσομετρικής σύριγγας από στόματος χορήγησης προς τα κάτω όσο το δυνατόν περισσότερο. Αυτό θα βοηθήσει στην απομάκρυνση όλου του αέρα που υπάρχει στο εσωτερικό.	
Βήμα 5. Τοποθετήστε την άκρη της δοσομετρικής σύριγγας από στόματος χορήγησης στο νερό. Τραβήξτε προς τα πάνω το έμβολο για να αναρροφήσετε νερό στη δοσομετρική σύριγγα από στόματος χορήγησης μέχρι την ένδειξη των 14 ml.	

Βήμα 6. Αφαιρέστε τη δοσομετρική σύριγγα από στόματος χορήγησης από το κύπελλο. Γυρίστε την άκρη της σύριγγας δοσολογίας για χορήγηση από στόματος προς τα πάνω και ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα.

Εάν εμφανιστούν μεγάλες φυσαλίδες αέρα στη δοσομετρική σύριγγα από στόματος χορήγησης, πιέστε το νερό πίσω στο κύπελλο και στη συνέχεια τραβήξτε ξανά το έμβολο για να αναρροφήσετε το νερό μέχρι την ένδειξη των **14 ml**.

Επαναλάβετε το Βήμα 6 μέχρι να μην υπάρχουν μεγάλες φυσαλίδες αέρα. Οι μικρές φυσαλίδες αέρα είναι εντάξει. Αφήστε στην άκρη τη δοσομετρική σύριγγα από στόματος χορήγησης.



Βήμα 7. Ανοίξτε τη φιάλη με την κόνι πιέζοντας σταθερά προς τα κάτω το πώμα και γυρίζοντάς το προς τα αριστερά (αριστερόστροφα).

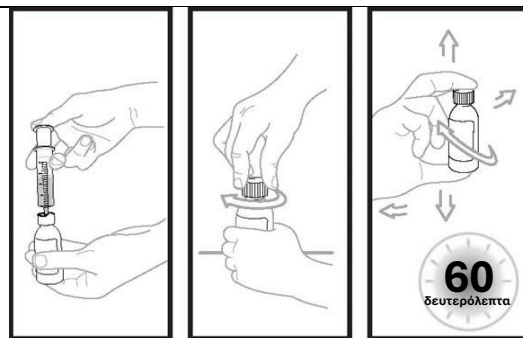
- Μην απορρίψετε το πώμα.
- Αφαιρέστε τη σφράγιση ασφαλείας.

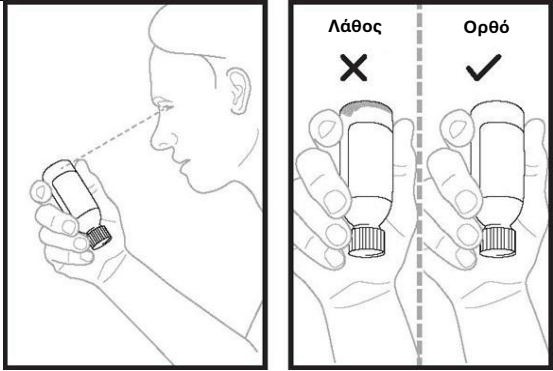

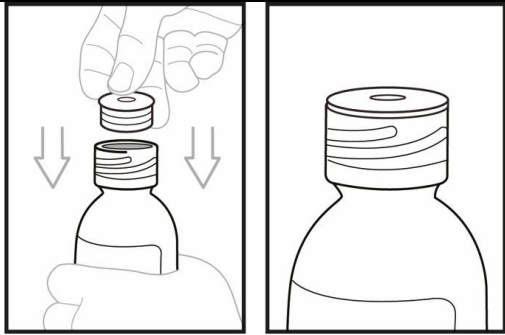
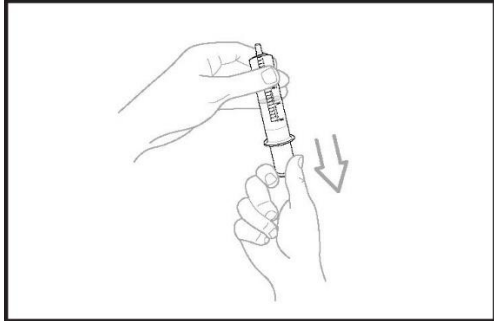
Μην χρησιμοποιείτε τη φιάλη με την κόνι εάν η σφράγιση ασφαλείας κάτω από το πώμα είναι σπασμένη ή λείπει. Καλέστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό εάν η σφράγιση ασφαλείας είναι σπασμένη.

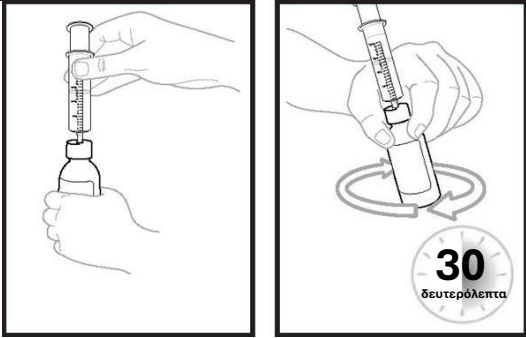
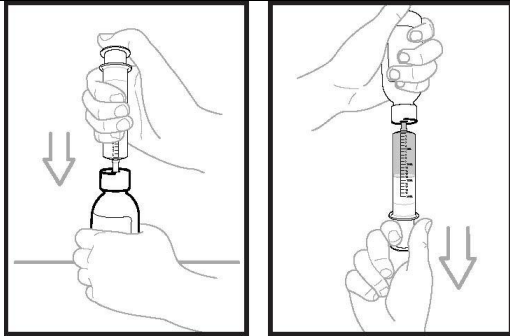
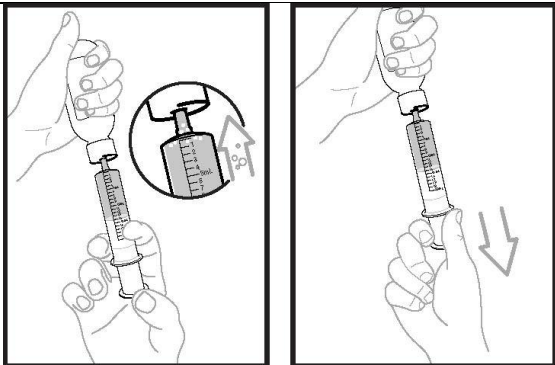


Βήμα 8. Εισάγετε την άκρη της δοσομετρικής σύριγγας από στόματος χορήγησης στο στόμιο της φιάλης. Πιέστε προς τα κάτω το έμβολο και εγχύστε ακριβώς 14 ml στη φιάλη.

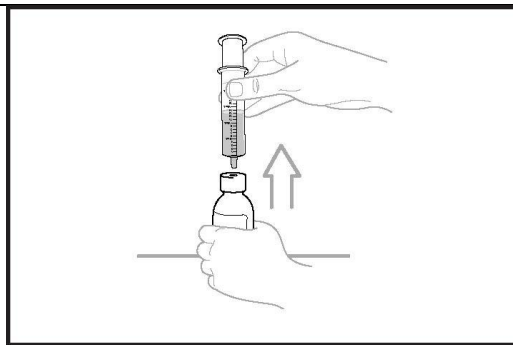
- Αφαιρέστε την άκρη της άδειας δοσομετρικής σύριγγας από στόματος χορήγησης από τη φιάλη και αφήστε την στην άκρη.
- Αμέσως, επανατοποθετήστε το πώμα στη φιάλη πιέζοντας προς τα κάτω ενώ το περιστρέφετε προς τα δεξιά (δεξιόστροφα).
- Ανακινήστε καλά τη φιάλη για 60 δευτερόλεπτα προς όλες τις κατευθύνσεις.



<p>Βήμα 9: Γυρίστε τη φιάλη ανάποδα για να ελέγξετε για τυχόν κόνι που έχει κολλήσει στο εσωτερικό της.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Εάν εξακολουθείτε να βλέπετε κόνι στη φιάλη, συνεχίστε να ανακινείτε τη φιάλη για άλλα 15 δευτερόλεπτα μέχρι να μην βλέπετε πλέον την κόνι μέσα στη φιάλη. • Μην ανακινείτε τη φιάλη για περισσότερο από 2 λεπτά συνολικά. • Ελέγξτε τη φιάλη για να βεβαιωθείτε ότι δεν είναι πλέον ορατή όλη η κόνις. • Εάν εξακολουθείτε να βλέπετε κόνι στη φιάλη, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό και ζητήστε μία νέα φιάλη. 	
<p>Βήμα 10. Γυρίστε ξανά τη φιάλη ανάποδα και ανακινήστε τη για 30 δευτερόλεπτα.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Τοποθετήστε τη φιάλη σε μια επίπεδη, καθαρή επιφάνεια εργασίας. • Αφαιρέστε το πώμα και ελέγξτε ότι δεν έχουν κολλήσει στερεά στο στόμιο της φιάλης. • Εάν δείτε στερεά στο στόμιο της φιάλης, ξανακλείστε τη φιάλη, αναποδογυρίστε τη και ανακινήστε τη για άλλα 15 δευτερόλεπτα. • Αφήστε τη φιάλη να σταθεί για 60 δευτερόλεπτα για να κατακαθήσει το μεγαλύτερο μέρος του αφρού. <p>Σημείωση: Ο αφρισμός στη φιάλη θα μειώσει την ποσότητα Ojzmda για πόσιμο εναιώρημα.</p>	
<p>Βήμα 11. Ανοίξτε τη φιάλη πιέζοντας σταθερά το πώμα και γυρίζοντάς το προς τα αριστερά (αριστερόστροφα). Μην πετάτε το πώμα.</p> <p>Εισάγετε σταθερά τον προσαρμογέα φιάλης στη φιάλη πιέζοντάς τον σφιχτά στο στόμιο της φιάλης. Η επάνω άκρη του προσαρμογέα φιάλης πρέπει να είναι στο ίδιο επίπεδο με το πώμα της φιάλης.</p> <p>Μην αφαιρείτε τον προσαρμογέα φιάλης αφού τον τοποθετήσετε στη φιάλη.</p>	
<p>Βήμα 12. Ελέγξτε τη δόση σε χιλιοστόλιτρα (ml) όπως σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας. Πάρτε ξανά τη δοσομετρική σύριγγα από στόματος χορήγησης. Κάθε σημάδι στη δοσομετρική σύριγγα από στόματος χορήγησης ισούται με 1 ml. Τραβήξτε αέρα στη δοσομετρική σύριγγα από στόματος χορήγησης τραβώντας το έμβολο προς τα έξω μέχρι τη συνταγογραφούμενη δόση. Για παράδειγμα, εάν η συνταγογραφούμενη δόση είναι 12 ml, θα πρέπει να τραβήξετε τη δοσομετρική σύριγγα από στόματος χορήγησης τραβώντας το έμβολο προς τα έξω μέχρι τη σήμανση των 12 ml.</p>	

<p>Βήμα 13. Εισάγετε την άκρη της δοσομετρικής σύριγγας από στόματος χορήγησης στον προσαρμογέα φιάλης.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Η άκρη της δοσομετρικής σύριγγας από στόματος χορήγησης πρέπει να εφαρμόζει άνετα στην οπή του φιάλης. • Κρατήστε τη δοσομετρική σύριγγα από στόματος χορήγησης προσαρτημένη στη φιάλη. Με τη δοσομετρική σύριγγα από στόματος χορήγησης στη θέση της και κρατώντας τη φιάλη στο σημείο όπου η άκρη της δοσομετρικής σύριγγας από στόματος χορήγησης εισάγεται στον προσαρμογέα φιάλης, ανακινήστε το πόσιμο εναιώρημα για 30 δευτερόλεπτα. 	
<p>Βήμα 14. Εισάγετε τον αέρα από τη δοσομετρική σύριγγα από στόματος χορήγησης στη φιάλη. Κρατήστε τη δοσομετρική σύριγγα από στόματος χορήγησης στη θέση της και αναποδογυρίστε τη φιάλη. Για να μετρήσετε τη συνταγογραφούμενη δόση, κρατήστε την άκρη της δοσομετρικής σύριγγας από στόματος χορήγησης στραμμένη προς τα πάνω και τραβήξτε προς τα κάτω το έμβολο μέχρι η κορυφή του εμβόλου να ευθυγραμμιστεί με τη συνταγογραφούμενη δόση σε χιλιοστόλιτρα.</p>	
<p>Βήμα 15. Ενώ η σύριγγα βρίσκεται ακόμα στη φιάλη, αφαιρέστε τυχόν φυσαλίδες αέρα από τη δοσομετρική σύριγγα από στόματος χορήγησης, πιέζοντας απαλά το Ojemda πίσω στη φιάλη και στη συνέχεια τραβώντας ξανά το έμβολο προς τα κάτω για να αντλήσετε τη συνταγογραφούμενη δόση.</p> <p>Επαναλάβετε το βήμα 15 έως ότου διαπιστώσετε ότι έχουν απομείνει λίγες ή καθόλου φυσαλίδες αέρα ή εάν αντλήσετε λάθος δόση στη δοσομετρική σύριγγα από στόματος χορήγησης.</p> <p>Σημείωση: Χρησιμοποιήστε μόνο έως 12 ml Ojemda από κάθε φιάλη που έχετε προετοιμάσει.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Εάν η συνταγογραφούμενη δόση είναι μεγαλύτερη από 12 ml (300 mg), μοιράστε τη δόση όσο το δυνατόν πιο ομοιόμορφα μεταξύ των φιαλών που έχετε προετοιμάσει. • Για παράδειγμα, εάν η δόση είναι 13 ml, αναρροφήστε 6 ml από την πρώτη φιάλη που έχετε προετοιμάσει και 7 ml από τη δεύτερη φιάλη που έχετε προετοιμάσει. 	

Βήμα 16: Αφήστε το άκρο της δοσομετρικής σύριγγας από στόματος χορήγησης στον προσαρμογέα της φιάλης και γυρίστε προσεκτικά τη φιάλη σε όρθια θέση. Τοποθετήστε ξανά τη φιάλη στην επίπεδη επιφάνεια εργασίας σας. Αφαιρέστε αργά το άκρο της δοσομετρικής σύριγγας από στόματος χορήγησης από το προσαρμογέα φιάλης, τραβώντας το απαλά προς τα πάνω. **Μην κρατάτε τη δοσομετρική σύριγγα από στόματος χορήγησης από το έμβολο, καθώς το έμβολο μπορεί να βγει.**



Βήμα 17: Ελέγξτε ξανά για να βεβαιωθείτε ότι η κορυφή του εμβόλου δοσομετρικής σύριγγας από στόματος χορήγησης βρίσκεται στο σημείο της συνταγογραφούμενης δόσης σε ml. Εάν δεν έχετε την ορθή συνταγογραφούμενη δόση σε ml, επαναλάβετε τα βήματα 15 έως 17. Εάν χορηγείτε μια δόση Ojemda **από στόματος, συνεχίστε στο βήμα 18.** Εάν χορηγείτε μια δόση Ojemda μέσω σωλήνα σίτισης, μεταβείτε στην **ενότητα Β.** Το Ojemda **πρέπει να χορηγείται εντός 15 λεπτών** μετά την προετοιμασία του για χρήση.

Βήμα 18. Το παιδί σας πρέπει να κάθεται σε όρθια θέση για να πάρει ή να του χορηγηθεί μια δόση Ojemda. Τοποθετήστε την άκρη της δοσομετρικής σύριγγας από στόματος χορήγησης προς το εσωτερικό του μάγουλου μέσα στο στόμα.

- Σπρώξτε αργά το φάρμακο στο στόμα πιέζοντας το έμβολο.
- **Μην πιέζετε το έμβολο με δύναμη.** Αυτό μπορεί να προκαλέσει πνιγμό.
- Αφήστε το παιδί να καταπιεί το Ojemda. Το παιδί σας μπορεί να πει υγρά αμέσως μετά την κατάποση του Ojemda.
- Φροντίστε να χορηγήσετε ολόκληρη τη δόση του Ojemda.
- Εάν απαιτούνται 2 φιάλες Ojemda για την προετοιμασία της συνταγογραφούμενης δόσης, επαναλάβετε την **ενότητα Α, βήματα 1 έως 18** για τη δεύτερη φιάλη.
- Πετάξτε το παρασκευασμένο πόσιμο εναιώρημα Ojemda εάν δεν χορηγηθεί εντός 15 λεπτών.



Βήμα 19: Ανατρέξτε στην **Ενότητα Γ** για οδηγίες σχετικά με τον «**Τρόπο απόρριψης χρησιμοποιημένων, ληγμένων ή αχρησιμοποίητων φιαλών Ojemda και δοσομετρικών συριγγών από στόματος χορήγησης**».

ΕΝΟΤΗΤΑ Β: ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΕΣΩ ΣΩΛΗΝΑ ΣΙΤΙΣΗΣ

Πριν χορηγήσετε μια δόση Ojemda **κόνις για πόσιμο εναιώρημα** μέσω σωλήνα σίτισης, διαβάστε τις παρακάτω πληροφορίες και συμβουλευτείτε τον γιατρό του παιδιού σας πριν προχωρήσετε στο **ΒΗΜΑ 20**:

- Το Ojemda μπορεί να χορηγηθεί μέσω σωλήνα σίτισης, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού.
- Χρησιμοποιείτε μόνο σωλήνα σίτισης με **ελάχιστο μέγεθος 12 French**.
- Χρησιμοποιείτε πάντα τη σύριγγα από στόματος 20 ml (περιλαμβάνεται στη συσκευασία) για να προετοιμάσετε κάθε δόση Ojemda στο φιαλίδιο.
- Χρησιμοποιείτε πάντα σύριγγα ENFit 20 ml και προσαρμογέα ENFit (δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία) για να μετρήσετε και να χορηγήσετε κάθε δόση Ojemda μέσω του σωλήνα σίτισης.

Βήμα 20. Ξεπλύνετε τον σωλήνα σίτισης σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή πριν χορηγήσετε μια δόση Ojemda.

Βήμα 21:

Ακολουθήστε τα **βήματα 1 έως 11 στην ενότητα Α** για να προετοιμάσετε το Ojemda χρησιμοποιώντας τη δοσομετρική σύριγγα από στόματος χορήγησης των 20 ml.

Στη συνέχεια, ακολουθήστε τα **βήματα 12 έως 17 στην ενότητα Α** για να αναρροφήσετε τη δόση του Ojemda για το παιδί σας χρησιμοποιώντας τη σύριγγα ENFit και τον προσαρμογέα ENFit.

Βήμα 22: Συνδέστε τη σύριγγα ENFit 20 ml που περιέχει Ojemda στον σωλήνα σίτισης.

Βήμα 23: Ασκείστε σταθερή πίεση στο έμβολο για να χορηγήσετε ολόκληρη τη δόση του Ojemda μέσω του σωλήνα σίτισης.

Βήμα 24: Ξεπλύνετε τον σωλήνα σίτισης μετά τη χορήγηση κάθε δόσης Ojemda, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Εάν απαιτούνται 2 φιάλες, **επαναλάβετε το βήμα 21** και χορηγήστε αμέσως το υπόλοιπο της δόσης.

Βήμα 25: Μεταβείτε **στην ενότητα Γ** για οδηγίες σχετικά με με τον «**Τρόπο απόρριψης χρησιμοποιημένων, ληγμένων ή αχρησιμοποίητων φιαλών Ojemda και δοσομετρικών συριγγών από στόματος χορήγησης**».

Ενότητα Γ: Τρόπος απόρριψης χρησιμοποιημένων, ληγμένων ή αχρησιμοποίητων φιαλών Ojemda και δοσομετρικών συριγγών από του στόματος χορήγησης

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:

- **Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υπό όρους**

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη την αίτηση, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους κινδύνου ευνοεί τη σύσταση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας υπό όρους, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.